

THESIS

Göttingen
1946

Aus der Medizinischen Klinik
der ehemaligen Medizinischen Akademie Danzig
(Leitung: Prof. Dr. Dr. H. BOHN)

Die vegetative Regulation der osmotischen Erythrocyten-Resistenz

Dissertation,

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät
der

Georg-August-Universität

zu

Göttingen

vorgelegt im Dezember 1946

von

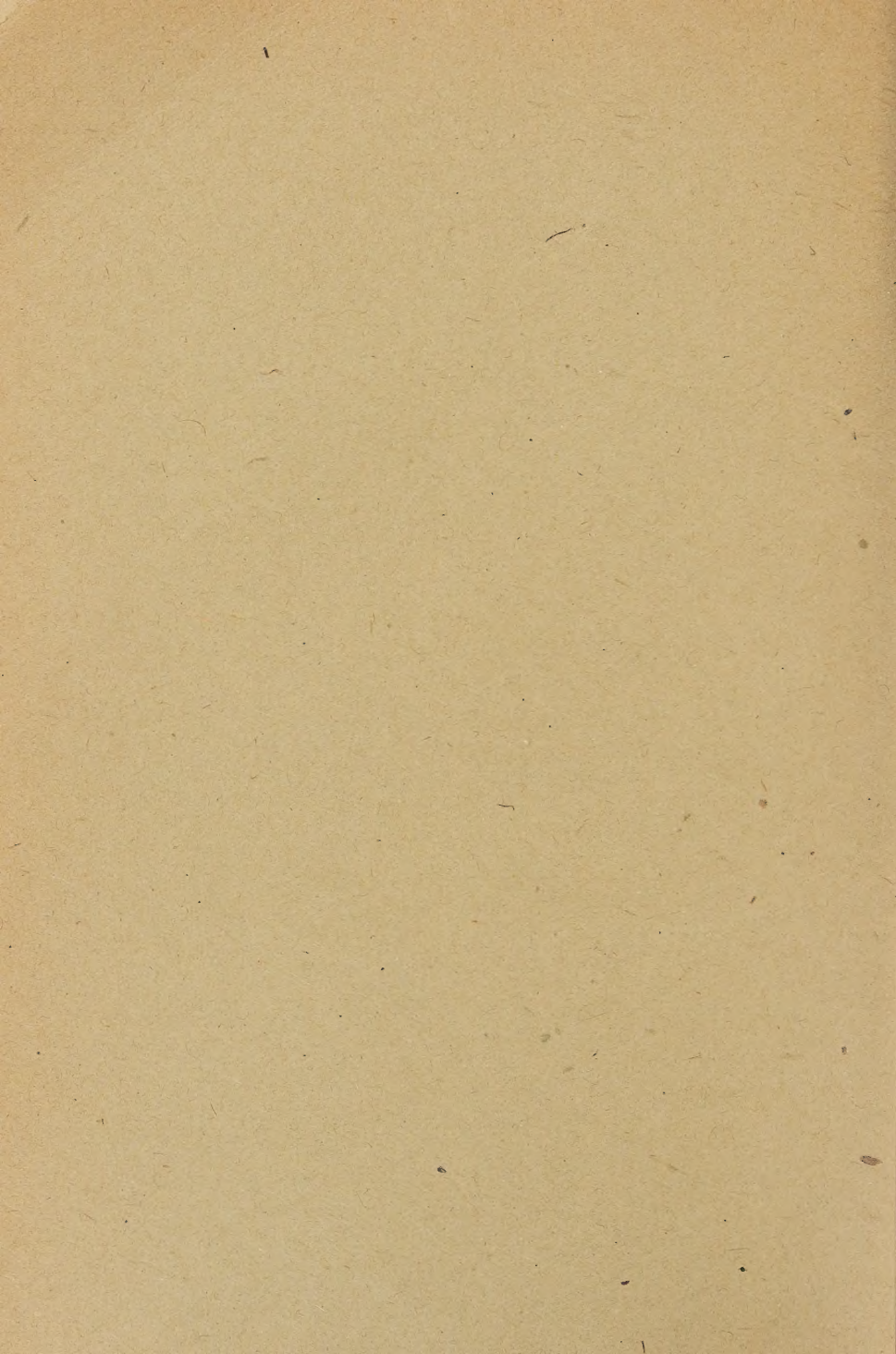
Johannes-Dietrich Henatsch

aus Marburg (Lahn)

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Göttingen 1946

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304



Aus der Medizinischen Klinik
der ehemaligen Medizinischen Akademie Danzig
(Leitung: Prof. Dr. Dr. H. BOHN)

Die vegetative Regulation der osmotischen Erythrocyten-Resistenz

Dissertation,

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Fakultät
der

Georg-August-Universität

zu

Göttingen

vorgelegt im Dezember 1946

von

Johannes-Dietrich Henatsch

aus Marburg (Lahn)

Göttingen 1946

Berichterstatter: Prof. Dr. TISCHENDORF
Prof. Dr. SCHOEN

Mitberichterstatter: Prof. Dr. FREY

*Gewidmet in Dankbarkeit und Verehrung
dem Gedächtnis meines Lehrers:*

Herrn Dozent Dr. med. habil. HANS WERNER

(Oberarzt der Medizinischen Klinik der Medizinischen Akademie Danzig)

Gefallen vor Pillau auf See in Ausübung seines Berufes
am 8. April 1945

Die vorliegende Arbeit wurde durchgeführt 1944/45 an der Medizinischen Klinik der ehemaligen Medizinischen Akademie Danzig (Leiter: Prof. Dr. Dr. H. Bohn) auf Anregung von Herrn Doz. Dr. med. habil. H. WERNER. Seiner auch aus dem Felde heraus fortgesetzten warmen Anteilnahme verdanke ich wertvollste Ratschläge und Hilfe für die Gestaltung der Arbeit, deren Fertigstellung er nicht mehr erleben konnte; er fiel einen Monat vor Kriegsende auf See als Assistenzarzt in Ausübung seines Berufes. Über die fachliche Ausbildung und Förderung hinaus hat er uns — seinen Schülern — beispielgebend die Ehrfurcht vor dem ärztlichen und wissenschaftlichen Ethos unseres Berufes nahegebracht.

Nächst ihm danke ich insbesondere:

Herrn Prof. Dr. Dr. H. BOHN für die Überlassung des Themas und das Entgegenkommen bei der Benutzung der Laboratoriumseinrichtungen seiner Klinik, sowie für frdl. Beratungen;

schließlich der mediz.-techn. Assistentin Brigitte HENATSCH, meiner Schwester, für ihre wertvolle Mithilfe bei der Herstellung der photographischen Kurvenreproduktionen.

Die methodischen Vorarbeiten sowie ein Teil der experimentellen Untersuchungen wurden gemeinsam mit meiner Frau, Eva-Maria HENATSCH, geb. v. EICHSTEDT, durchgeführt. Sie wird alle methodisch-technischen Fragen des Problems einschließlich der von uns ausgearbeiteten Methodik zur quantitativen Resistenzbestimmung in einer eigenen Dissertation, welche mit der vorliegenden in engem Zusammenhang steht, ausführlich darstellen.

Inhaltsübersicht

	<u>Seite</u>
Allgemeine Vorbemerkungen:	
Synthetische Betrachtungsweise	1
A) Einleitung — Begriffsbestimmung — Problemstellung	4
1. Vegetative Funktionen — Vegetatives System	4
2. Vegetative Blutregulation	7
3. Osmotische Resistenz als funktionelles Zustandsbild der Erythrocyten	8
4. Das Problem der vegetativen Regulation der osmotischen Erythrocytenresistenz	10
B) Osmotische Erythrocyten-Resistenz und Vegetatives System	13
I. Das Problem in der Literatur	13
a) Resistenz und Sympathicus-Parasympathicus-System	13
b) Resistenz und Knochenmarksregulation	18
c) Resistenz und nervöses Zentralorgan	21
d) Resistenz und vegetativ-endocrines System	22
e) Resistenz und Cholesterin-Lecithin-Haushalt	24
f) Resistenz und Milzfunktion	26
II. Eigene Untersuchungen	29
a) Zur Methodik	30
b) Klinische Einzeluntersuchungen an Kranken mit Fehlsteuerungen im Vegetativen System	35
c) Resistenz bei experimentellen vegetativen Reizen	43
1. Resistenz bei künstlichem Fieber durch Pyripher-Injektion	44
2. Der durch Luminal „gebremste“ Pyripher-Versuch	49
3. Resistenz im experimentellen Malaria-Fieberanfall	53
4. Resistenz im Elektroschock-Versuch	56
5. Resistenz bei kaltem und warmem Hautreiz	64
d) Resistenz und vegetativ-endocrines System	66
Resistenz während der Menstruation	67

III. Kritik und Auswertung des eigenen und fremden Beobachtungsmaterials	71
a) Das tatsächliche Vorhandensein einer vegetativen Resistenzregulation	71
b) Theorie der doppelten Resistenzbeeinflussung durch das Vegetative System	73
1. Direkte Wirkung — auf die im strömenden Blut befindlichen Zellen	75
2. Indirekte Wirkung — über die Blutbildungsstätten	75
c) Die Anwendung der Theorie auf unsere Befunde	77
d) Die osmotische Erythrocytenresistenz als „Funktion mehrerer Variabler“	79
C) Ausblick auf weitere Probleme	82
Zusammenfassung	86
Literaturverzeichnis	90

Allgemeine Vorbemerkungen

Synthetische Betrachtungsweise

„...Die wissenschaftliche Medizin hat sich von der morphologischen zur funktionellen Betrachtung entwickelt und ist nach den großen Errungenschaften auf dem Gebiet der inneren Sekretion und des autonomen Nervensystems reif und im Begriff, sich auf dem Niveau des Zusammenspiels der Funktionen, auf der Betrachtung der Regulationen, neu aufzubauen...“

(L. LICHTWITZ: „Pathologie der Funktionen und Regulationen“. Vorwort. Leiden 1936.)

Der Geist der Medizin hat in unserer Zeit eine tiefgreifende Wandlung erfahren: Die Abwendung von einem *analytischen*, unterscheidenden und zergliedernden Denken und das Hinstreben zu einer *synthetischen*, verbindenden und zusammenfassenden Betrachtungsweise (F. HOFF) lassen sich — wie auch in anderen Geistes- und Naturwissenschaften — deutlich erkennen.

Begriffe wie „Cellularpathologie“ und „Humoralpathologie“, einst Ausdruck ganzer Epochen der Medizingeschichte, die sich durchaus feindlich gegenüberstanden und schon fast für überwunden galten, haben in der Gegenwart nicht nur eine Neubelebung, sondern auch vielfältige Verknüpfung miteinander erfahren. Aus den Ergebnissen der Hämatologie, der physicochemischen Medizin, der Kolloidchemie, der Serologie, der Ferment- und Vitaminforschung und insbesondere der Endocrinologie hat die moderne *Humoralpathologie* ihre Auferstehung erlebt. Die Cellularpathologie VIRCHOW's hat sich zur großartigen „*Morphologischen Pathologie*“ der Gegenwart entwickelt und dabei an grundlegender Bedeutung eher gewonnen als eingebüßt.

Diese Begriffe wurden weitergeführt, ergänzt und verbunden — nicht abgelöst! — durch neue Anschauungen:

Vom „Denken in Organen“ wurde der Schritt zum „Denken in Systemen“ vollzogen (L. LICHTWITZ), und funktionelle Zusammenhänge fanden in immer steigendem Maße Beachtung.

G. v. BERGMANN formte Begriff und Lehre der „*Funktionellen Pathologie*“, um darauf hinzuweisen, daß Krankheit in erster Linie gestörte Funktion ist, die erst in zweiter Linie ihren

morphologischen Ausdruck zu finden braucht. In gleichem Maße, wie das Interesse am funktionellen Verhalten — sei es der Zelle, des einzelnen Organs oder des Gesamtorganismus — in den Vordergrund rückte, erkannte man immer deutlicher, wie eng dasselbe an nervöse und humorale Faktoren gekoppelt ist, welche *regulierend* auf alle Lebensvorgänge einwirken.

So entwickelte sich schließlich jene weitgefaßte Lehre von den *Steuerungseinrichtungen* des Organismus (HOFF), ausgehend von der Erforschung des vegetativen Nervensystems und der aufblühenden Endocrinologie. Ihren wohl gültigsten Ausdruck hat sie in der Postulierung des „*Vegetativen Systems*“ von F. KRAUS gefunden, als dessen wesentlichste Glieder sich vegetatives Nervensystem, nervöses Zentralorgan und hormonales System erwiesen. Wenn nach dem Ausspruch des Physiologen E. HERING in der weisen Benutzung der Hilfe des Vegetativen Systems der größte Teil der ärztlichen Kunst beruht, — wenn nach R. SIEBECK *jede* Krankheit eine Störung der inneren Ordnung bedeutet, bei *jeder* also das Vegetative System beteiligt ist, — wenn nach VEIL und STURM im vegetativen Zentralorgan die maßgebliche Schaltstelle für *alle* pathologischen Vorgänge liegt, so erhellt hieraus schlaglichtartig auch die außerordentliche praktisch-klinische Bedeutung, die dieser Lehre neben ihrem grundlegenden theoretischen Wert zukommt.

Man kann vom Entstehen einer neuen „*Vegetativen Pathologie*“ oder „*Regulationspathologie*“ sprechen, die keine Überwindung und Ablösung der vorhergenannten Anschauungen darstellt, sondern von ihnen allen wesentliche Gedankengänge und Begriffe mit umfaßt und sie durch den Regulationsbegriff miteinander verknüpft, erweitert und ergänzt. Auf dieser Grundlage zeichnet sich als — zwar kaum je erreichtes, aber doch stets angestrebtes — Ziel die *Synthese* einer einheitlichen, die Zusammenhänge der Lebensvorgänge erfassenden Medizin ab, — einer „*Zusammenhangspathologie*“, wie DIETRICH es vom Standpunkt des Pathologen formuliert. Ihren gegenwärtigen, vorläufigen Höhepunkt findet sie wohl in der eben umrissenen Regulationslehre vom „*Vegetativen System*“.

*

Auf die besondere Eignung der *Hämatologie* für eine derartige synthetische Betrachtungsweise weist F. HOFF in einer seiner Arbeiten mit folgenden Worten hin:

„... Für den klinischen Arzt besteht das Ziel, die Ergebnisse der spezialistischen Forschungen zu einer einheitlichen Betrachtungsweise zusammenzufassen. Für den Versuch einer solchen Betrachtungsweise ist nun unseres Erachtens die klinische Hämatologie ganz

besonders geeignet. Keine Zellen des lebenden Menschen kann der Arzt leichter und regelmäßiger morphologisch untersuchen, als die Blutzellen. Ebenso ist die Blutflüssigkeit ohne wesentliche Schwierigkeit für die Untersuchung erreichbar...

... Der Versuch einer gemeinsamen Betrachtungsweise dieser Gebiete verspricht also wohl Fortschritte für das Verständnis der natürlichen Einheit „Blut“ und vielleicht auch für das Gebiet der Beziehung zwischen morphologischer Pathologie und Humoralpathologie überhaupt...“ (Lit. 67).

Und in der gleichen Abhandlung an anderer Stelle, gewissermaßen das Programm für seine ganze Arbeit über die vegetative Blutregulation umreißend:

„... So ist es auch auf dem Gebiet der Hämatologie notwendig, außer den morphologischen Gesichtspunkten auch die lange vernachlässigten humoralen und nervös-regulativen Gesichtspunkte genügend zu berücksichtigen...“

Diese Betrachtungsweise soll hier auch auf die osmotische Erythrocytenresistenz Anwendung finden, und es scheint mir, daß eine solche Behandlung des Themas noch weitergehende Möglichkeiten zur Verknüpfung *aller* obengenannten Begriffe unter einheitliche Gesichtspunkte bietet:

Humoralpathologie: Die Untersuchungen befassen sich mit der wichtigsten Körperflüssigkeit, dem *Blut*, und sie umschließen im Rahmen des Vegetativen Systems dessen humorale Faktoren, insbesondere das hormonale System.

Zellulärpathologie: Es wird die rote Blutzelle als die der medizinischen Untersuchung am leichtesten zugängliche, bestbekannte und gleichmäßigste Körperzelle in den Mittelpunkt der Betrachtungen gestellt.

Funktionelle Pathologie: In der Zellresistenz wird ein Ausdruck der Zellfunktion gesehen. Die osmotische Erythrocytenresistenz erscheint als funktionelle Größe, deren Verhalten unter den Einflüssen vegetativer Reize geprüft wird.

Vegetative Regulation: Die Arbeit versucht, die Beziehungen zwischen osmotischer Resistenz der Erythrocyten und Vegetativem System im weitesten Sinne zu ermitteln.

In dieser Schau erscheint mir das gewählte Thema als ein geeignetes Beispiel für die Möglichkeit der zusammenfassenden, verknüpfenden Betrachtungsweise eines eng umgrenzten speziellen medizinischen Problems — wie sie die moderne Medizin ganz allgemein, im Sinne der Synthese einer „Zusammenhangspathologie“, anstrebt.

A) Einleitung – Begriffsbestimmung

Problemstellung

1. Vegetative Funktionen — Vegetatives System

Die Gesamtheit des lebendigen Organismus läßt eine Zweiteilung seiner Funktionen erkennen, für die die Begriffe „*animale*“ und „*vegetative*“ Funktionen geprägt wurden (L. R. MÜLLER und seine Schule).

Während die *animalen* Funktionen die Beziehungen zwischen Organismus und *Umwelt* (R. GREVING) herstellen und so die Aufrechterhaltung der *äußeren* Lebensbedingungen gewährleisten, hat die Gruppe der *vegetativen* Funktionen die Aufgabe, die geordnete Tätigkeit der einzelnen Organe und ihr harmonisches Zusammenarbeiten im Dienste der Einheit des Organismus zu garantieren und so die *inneren* Vorbedingungen und Grundlagen zu schaffen, welche erst die erfolgreiche Auseinandersetzung mit der Umwelt ermöglichen.

Der Zweiteilung der Funktionen entspricht auch eine solche derjenigen Systeme, von welchen sie ihre regulativen und ordnenden Impulse erhalten; man unterscheidet demzufolge ein *animales* und ein *vegetatives* Nervensystem. Dabei ist der Begriff „vegetatives Nervensystem“ im üblichen medizinischen Sprachgebrauch zu eng gefaßt, da man unter ihm im allgemeinen nur das peripher-autonome Sympathicus-Parasympathicussystem versteht; L. R. MÜLLER zieht es vor, vom „*Lebensnervensystem*“ zu sprechen, wobei auch seine übergeordneten zentral-autonomen Anteile mit umfaßt werden sollen, und es dem „*Umweltnervensystem*“ gegenüberzustellen.

Es ist nur eine andere Namengebung für den gleichen Sachverhalt, wenn CLARA ein *oikotropes*, die Umweltbeziehungen vermittelndes, und ein *idiotropes*, die Ordnung im Körper regelndes Funktionssystem unterscheidet. CLARA findet auch die anschaulichen Vergleiche von der funktionellen Teilung des Nervensystems in ein „Außenministerium“ und ein „Innenministerium“ oder, noch zeitgemäßer und drastischer, vom oikotropen System als der „Front“ und dem idiotropen System als der „Etappe“.

F. KRAUS überträgt diese Auffassungen auch auf den Aufbau der Persönlichkeit, die sich nach ihm in eine „Corticalperson“ — entsprechend den animalen Lebensfunktionen — und in eine „Tiefenperson“, welche den Kern der Persönlichkeit darstellt — entsprechend den vegetativen Funktionen —, schichtet.

Das geordnete Zusammenarbeiten der vegetativen Funktionen faßt die Lebensvorgänge der einzelnen Organe des lebenden Körpers zu einer sinnvollen Einheit zusammen (A. STURM) und bildet damit überhaupt erst die Grundlage für die erfolgreiche Bewältigung der animalen, auf die Umwelt gerichteten Funktionen. Bei dieser außerordentlichen Lebenswichtigkeit muß der Organismus für eine weitgehende und fein ausgestaltete Regulation der vegetativen Funktionen Sorge tragen, die unter allen Umständen und mit stets verläßlicher Sicherheit tätig ist. Hierin liegt auch der Grund für das selbständige, „autonome“ Arbeiten dieser vegetativen Regulation, welche ~~stet~~ fast ausschließlich ohne Bewußtseins- und Willensbeteiligung, in der Tiefe der Persönlichkeit, vollzieht.

Es ist einleuchtend, daß sich der Körper für diese wichtige Aufgabe nicht mit dem vegetativen Nervensystem allein — auch in seiner vorhin angedeuteten erweiterten Bedeutung — begnügt, sondern auch hier nach dem in der Natur immer wieder angewandten „Prinzip der mehrfachen Sicherungen“ vorgeht: Er spannt eine ganze Reihe weiterer regulativer Einrichtungen und Steuerungsmechanismen, welche untereinander in den innigsten Wechselbeziehungen und in vielfältiger gegenseitiger Abhängigkeit stehen, für den gleichen Zweck ein. Als wesentliche Glieder dieses ausgedehnten Regulations- und Überwachungsapparates kennen wir — ohne eine erschöpfende Darstellung geben zu wollen — neben dem autonomen Nervensystem und seinen übergeordneten Anteilen im nervösen Zentralorgan das gesamte endocrine System, weiterhin den Säure-Basenhaushalt, den Elektrolythaushalt, den Kolloidzustand und die elektrischen Verhältnisse der Zellmembranen, kurz — das gesamte „innere Milieu“ der Zellen.

Fr. KRAUS hat, um der innigen Verknüpfung aller dieser Glieder Ausdruck zu verleihen, ihre Gesamtheit unter dem Begriff des „*Vegetativen Systems*“ *zusammengefaßt*. Wir haben es uns als *Funktionskreis* (v. WEIZSÄCKER) vorzustellen, in dem keine Stelle ausgeschaltet, gestört oder erregt werden kann, ohne daß der Zustand des gesamten Funktionssystems eine Veränderung erfährt. Die oft zitierten Worte des HIPPOKRATES haben hier die gleiche Geltung wie vor nun schon mehr als 2000 Jahren:

„...Ich meinstenfalls halte dafür, es sei im Körper kein gewisser Anfang, sondern alle Teile seien sowohl der Anfang als das Ende; denn wenn ich einen Kreis beschreibe, so kann ich keinen Anfang daran finden...“

Peripherie und Zentrum stehen in ständiger gegenseitiger Abhängigkeit, wofür v. WEIZSÄCKER das Wortspiel findet, daß „das Regulierende auch immer vom Regulierten reguliert“ werde.

Immer wieder ist man — auch heute noch — bestrebt, alle die verschiedenen vegetativen Wirkungen, seien sie nervöser, humoraler, hormonaler, ionaler, salz- oder kolloidelektrolytischer Natur, auf die beiden Hauptnenner *Sympathicus* und *Parasympathicus* zu bringen und jeden wie auch immer gearteten Vorgang im Gebiet des Vegetativen Systems der einen oder der anderen Richtung zuzuordnen. Man hat eine solche Einteilung auch weitgehend mit Erfolg durchführen können: zum *sympathischen* Arbeitsgang gehören die Calcium- und Adrenalinwirkung, die Schilddrüsentätigkeit und die Nebennieren mit ihrem Vitamin C-Gehalt; zum *parasympathischen* Arbeitsgang muß man die Kalium-, Azetylcholin-, Pankreas-, Insulin- und Padutin-Wirkung rechnen (de CRINIS).

Doch hat auch diese Einteilung den Fehler aller Schematisierung: sie ist zu starr und eng, um die Fülle der im lebendigen Organismus vorkommenden Lebensvorgänge zu erfassen! Wir haben einsehen gelernt, daß scheinbar rein sympathische oder rein vagische Reize auch Effekte der Gegenseite hervorrufen können; wir wissen, daß jede sympathische Erregung von einer solchen im Parasympathicus gefolgt ist und umgekehrt (DRESEL, DANIELOPOLU); gerade bei experimentellen Untersuchungen ist es oft sehr schwer, Wirkung und Gegenwirkung, Regulation und kompensatorische Gegenregulation, als Antwort auf den gesetzten Reiz, sicher zu erkennen und voneinander zu unterscheiden. Diese einschränkenden Feststellungen mahnen uns nur zu gewissenhafter Kritik und Zurückhaltung bei der Bewertung und Deutung von Versuchsbefunden; schmälern können sie die fundamentale Bedeutung des Vegetativen Systems nicht!

Unter der regulativen Kontrolle und Beeinflussung dieses Systems stehen also alle vegetativen Funktionen, sowohl des Gesamtorganismus als auch der einzelnen Organe und der Zelle selbst. Solche Regulationsmechanismen sind uns seit langem bekannt für den Wärmehaushalt, den Wasser- und Salzhaushalt, das Ionen-gleichgewicht, den Kohlehydrat-, Fett-, Eiweiß- und Gesamtstoffwechsel, für Wachen und Schlafen und eine ganze Reihe sonstiger biologischer Größen, welche alle auf bewundernswert konstante Werte oder gleichmäßige Rhythmen eingestellt werden.

2. Vegetative Blutregulation

Daß entsprechendes auch für das *Blut* gilt, ist nach dem Gesagten ohne weiteres anzunehmen. Es ist an sich verwunderlich, daß bei der allgemeinen Auffassung des Blutes als ubiquitäres Organ mit wichtigsten vegetativen Funktionen — wie Sauerstoffversorgung, Pufferwirkung, Transportfunktion u. a. — die Frage nach seiner vegetativen Regulation erst verhältnismäßig spät gestellt und beantwortet wurde. Der Grund hierfür mag einerseits in der bis heute vorwiegend morphologischen Orientierung der Hämatologie liegen, anderseits in dem jungen Alter der Lehre von den vegetativen Regulationen überhaupt.

Die innige Verknüpfung des Blutes mit dem Vegetativen System ist schon eher allgemein anerkanntes Wissensgut der Medizin geworden; de CRINIS verleiht ihr treffend Ausdruck, wenn er sagt: „... Das Blut wird hier zum Mittler des vegetativen Nervensystems und in seiner Auswirkung auf die endocrinen Organe zum *Exekutionsorgan* des Vegetativen Systems...“

Das Blut aber auch als *Erfolgsorgan* des Vegetativen Systems, insbesondere auch seine zellulären Elemente als Angriffs- und Zielpunkte vegetativer Regulationen gesehen zu haben, ist vor allem das Verdienst F. HOFF's, welcher in zahlreichen zusammenfassenden Darstellungen und Einzelarbeiten das Vorhandensein vegetativer Steuerungseinrichtungen für das morphologische Blutbild klar herausstellte. Seine Ergebnisse sind, teils unabhängig gleichzeitig, teils in der Folgezeit, von vielen anderen Untersuchern bestätigt und erweitert worden (HEILMEYER, GINZBERG, ROSENOW, BEHR, BEER, HAYASHIDA u. a.). Es erübrigt sich hier, auf Einzelheiten dieser Untersuchungsbefunde genauer einzugehen; die für unsere Fragestellung wichtigen Tatsachen werden an gegebenem Ort noch Erwähnung finden.

Eines fällt bei der Durchsicht der umfangreichen Literatur über die vegetative Regulation des Blutes auf: Weitaus die Mehrzahl der Untersuchungen über gesetzmäßige Blutbildschwankungen befaßt sich mit dem *weißen Blut*, für welches das Problem wesentlich mehr geklärt ist als in bezug auf das rote Blut (MOLDAWSKY). Es fehlt zwar nicht an Arbeiten und Beobachtungen, welche auch eine vegetative Steuerung des *roten Blutbildes* beweisen, und auch von klinischer Seite wurden wertvolle Beiträge hierzu geliefert, wie der Begriff der „zentralen Polyglobulie“ (GÜNTHER, LICHTWITZ); näheres hierüber siehe später! Alle diese Befunde sind jedoch viel allgemeiner gehalten und bei weitem nicht so differenziert und klar, wie dies für das weiße Blutbild gelungen ist.

Die Beobachtungen über Schwankungen der Erythrocytenzahl und des Hämoglobingehaltes waren selten sehr ausgeprägt und meist wenig eindeutig; weiter kam man schon, als man lernte, das Verhalten der Reticulocyten in derartige Untersuchungen einzubeziehen. Dennoch findet beispielsweise die Herausarbeitung des weißen sympathicotonischen Blutbildes (mit myeloischer Tendenz) und des parasympathicotonischen Blutbildes (mit lymphatischer oder eosinophiler Tendenz) (HOFF) bisher in der Bearbeitung der vegetativen Regulation des roten Blutes kein Analogon.

Solange man sich auf das *morphologische* Verhalten der Blutzellen beschränkt, ist dies schon deshalb erklärlich, weil die morphologische Mannigfaltigkeit der weißen Blutkörperchen eine viel weitergehende und leichtere Differenzierung des Blutbildes erlaubt, als dies bei den viel uniformer gestalteten Erythrocyten möglich ist. Die Erythropoese ist aber auch — entsprechend der vitalen Funktion der roten Blutkörperchen — durch ihre zentrale Steuerung tatsächlich straffer gezügelt als die Leucopoese (SEYDERHELM). Auch MOLDAWSKY betont, daß der Gehalt an Erythrocyten eine wesentlich höhere Konstanz als der Gehalt an weißen Blutkörperchen zeige und daß die hier auftretenden Schwankungen in der Regel nur kurzdauernd und von sehr engen Amplituden seien.

Will man daher eine tiefergehende Analyse der vegetativen Regulation auch des roten Blutsystems geben, so muß man über rein morphologische Gesichtspunkte hinausgehen und weitere Kriterien für das *funktionelle* Verhalten der Erythrocyten zur Untersuchung heranziehen. G. HOLLER verlangt bereits 1923, „... um rote Zellen morphologisch und funktionell vollständig zu bestimmen, ihre Messung, die Bestimmung ihrer osmotischen Resistenz, den Nachweis färberischer Eigenschaften, wodurch wir vor allem Jugendzeichen an den Zellen erkennen, die Ermittlung des Grades der Sauerstoffzehrung usw.“

Von diesen und anderen in Frage kommenden funktionellen Faktoren wurde für die vorliegende Arbeit das Verhalten der *osmotischen Resistenz* der Erythrocyten herausgestellt.

3. Osmotische Resistenz als funktionelles Zustandsbild der Erythrocyten

Unter Resistenz der Erythrocyten versteht man ihre Widerstandsfähigkeit gegen hämolysierende Einflüsse verschiedenster Art. So kennt man eine Thermoresistenz, mechanische Resistenz, Saponinresistenz, Cholatresistenz (Einwirkung von Gallensäuren),

Säure- und Alkaliresistenz (Verschiebungen des p_H -Wertes) und andere mehr. Das meiste Interesse hat die *Osmotische Resistenz* gewonnen, d. h. also: die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegen die hämolysierende Wirkung anisotonischer Salzlösungen; praktische Bedeutung kommt fast nur der *Hypotonie*-Hämolysen zu.

Seit den grundlegenden Versuchen von HAMBURGER (begonnen 1883) ist sehr viel über diesen Gegenstand gearbeitet worden, leider mit verhältnismäßig spärlichen positiven Ergebnissen. Die Feststellung HAMBURGER's, daß die klinischen Resultate der Resistenzuntersuchungen keineswegs der aufgewandten Arbeit entsprächen, hat bis in die neueste Zeit ihre Gültigkeit behalten. Der Hauptgrund hierfür ist nach Ansicht der meisten Forscher in der Uneinheitlichkeit der angewandten Methodik zu suchen, sowie in der Unvollkommenheit der größeren Zahl der Untersuchungsverfahren, welche die zahlreichen Schwierigkeiten technischer Art nicht befriedigend zu lösen vermochten.

Dabei muß die Beschäftigung mit dem Problem der osmotischen Resistenz das wissenschaftliche Interesse in hohem Maße beanspruchen. Sie rührt an grundsätzliche Fragen der Membran- und Grenzflächenphysiologie und -pathologie und der „biologischen Permeabilität“, von der E. LEHNARTZ sagt, daß sie „... eines der zentralen Probleme der Biologie...“ sei. Für ein Verständnis des inneren Zellstoffwechsels ist die Kenntnis der Grundvorgänge der Diffusion und Osmose notwendige Voraussetzung, welche allerdings allein nicht imstande sind, die eigenartigen Permeabilitätsverhältnisse lebender Zellen zu erklären (LEHNARTZ). W. HUECK erklärt vom Standpunkt des morphologisch eingestellten Pathologen, daß der Ausbau einer Membranpathologie außer in funktioneller Hinsicht auch nach der morphologischen Seite hin ein längst empfundenes Bedürfnis sei.

Seit jeher waren die roten Blutkörperchen besonders beliebte Objekte zum Studium osmotischer Vorgänge; bieten sie doch dem Untersucher die großen Vorteile einer stets leichten Erreichbarkeit, einer weitestgehend gleichmäßigen Zellstruktur und im Hämoglobinaustritt einen für die exakte Beobachtung besonders gut faßbaren Vorgang osmotischer Zellauflösung. Das Interesse an der Membranfunktion der Erythrocyten dürfte noch gestiegen sein, nachdem vor kurzem auch der übermikroskopische Nachweis einer morphologisch faßbaren Erythrocytenmembran, deren tatsächliche Existenz bis in die jüngste Zeit hinein angezweifelt worden war, gelungen ist (WOLPERS u. ZWICKAU); sie erscheint nach den elektronenoptischen Untersuchungen von WOLPERS aufgebaut aus einem strukturerhaltenden und formbestimmenden micellären

Eiweißgerüst, das ausgefüllt ist mit Lipoiden, welche vorwiegend die Permeabilitätsvorgänge regulieren.

Nach LICHTWITZ gibt es „... nur eine Methode, um etwas über den kolloidalen Zustand der Erythrocyten und die Zustandsänderung, die mit dem Altern stattfindet, zu erfahren. Das ist die Untersuchung der osmotischen Resistenz.“ Sie ist „... der Index für das Altern der Erythrocyten und ein Maßstab ihrer Lebensdauer ...“

Das Wesen der osmotischen Hämolyse ist durchaus noch nicht befriedigend geklärt; wir wissen, daß sie ein komplexer Vorgang ist, bei dem außer osmotischen Prozessen noch eine ganze Reihe anderer Faktoren eine Rolle spielt. Auch diese Arbeit maßt sich nicht an, eine Erklärung des Membranphänomens der osmotischen Resistenz bringen zu wollen; sie beschränkt sich auf die Beobachtung ihres Verhaltens in Abhängigkeit vom Funktionszustand des Vegetativen Systems, dessen Schwerpunkt ja nach KRAUS in der Peripherie, d. i. an den *Membranen* als den Grenzflächen der Plasmastruktur, liegt.

Damit ist die Fragestellung der vorliegenden Arbeit klar umrissen: Es ist

4. Das Problem der vegetativen Regulation der osmotischen Erythrocytenresistenz

Sie erscheint hineingestellt in den Rahmen der vegetativen Blutregulation, und diese wiederum in den Rahmen der allgemeinen Regulation vegetativer Funktionen des Organismus durch das KRAUS'sche Vegetative System.

Wir kamen zur Annahme derselben, indem wir die osmotische Resistenz als eine funktionelle Größe, als Ausdrucksform des biologischen Verhaltens der roten Blutzelle, auffaßten. Wenn schon die *Blutmorphologie* vegetativ reguliert ist, wie es uns F. HOFF so überzeugend gelehrt hat, dann muß dies erst recht für die *funktionellen* Faktoren des Blutes — und also auch für die osmotische Erythrocytenresistenz — zu erwarten sein!

Auch von einer anderen Seite werden wir an das Problem herangeführt: Die außerordentliche Konstanz des osmotischen Druckes in Blut und Gewebsflüssigkeit, trotz der ununterbrochenen Veränderungen im Wasser- und Salzhaushalt, der ständigen Verschiebungen im Ionen- und Kolloidbestand, beweist wiederum das Vorhandensein einer ganz ausgezeichneten *Osmoregulation*, über

deren Wirkungsmechanismus wir schon recht weitgehende Kenntnisse besitzen. Was ist nun näherliegend als der Gedanke, daß auch die osmotische Zellresistenz in diese Osmoregulation einbezogen ist?

Dabei sei jedoch mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß Osmoregulation nicht gleich osmotischer Resistenz-Regulation ist; beide Begriffe brauchen sich durchaus nicht gleichsinnig zu verhalten! Ein gewisses gegensätzliches Verhalten des osmotischen Druckes der Blutflüssigkeit und der osmotischen Resistenz der Blutkörperchen muß nach theoretischen Überlegungen sogar möglicherweise zu erwarten sein: indem sich nämlich die Blutkörperchen einer dauernden Senkung des osmotischen Niveaus der sie umgebenden Flüssigkeit im lebenden Organismus anpassen werden, so daß sie infolgedessen auch außerhalb des Körpers — im Resistenzversuch — befähigt sein werden, derartige hypotonische Lösungen besser zu ertragen — das hieße also: Steigerung der Resistenz! In der Tat gibt es Untersuchungen in der Literatur, welche als Stütze für eine derartige Anschauung herangezogen werden können.

Hier kommt es also nur auf den gedanklichen Zusammenhang und die Wesensverwandtschaft zwischen beiden Begriffen an; das Auffinden tatsächlich vorhandener Verbindungen muß weiterer Forschung vorbehalten bleiben!

*

Einige Begriffsbestimmungen seien dem eigentlichen Thema noch vorausgeschickt, um spätere Unklarheiten zu vermeiden:

Man unterscheidet bei Resistenzprüfungen der Blutkörperchen eine „*Minimumresistenz*“ (v. LIMBECK, HAMBURGER) und eine „*Maximumresistenz*“ (MOSSO), wobei unter ersterer der Punkt beginnender Hämolyse, unter letzterer der der kompletten Hämolyse in der Reihe der hypotonischen Salzlösungen verstanden wird. Über die genaue Definition beider Begriffe herrscht bei den verschiedenen Untersuchern keine völlige Übereinstimmung; so bezeichnen einige Autoren als Minimumresistenz diejenige Konzentration, welche eine eben sichtbare Verfärbung der zentrifugierten Lösung hervorruft, andere diejenige, welche gerade noch farblos bleibt. Die Maximumresistenz wird noch weniger einheitlich definiert: die einen wählen die Konzentration, welche auch nach Umschütteln keine Spuren eines Bodensatzes mehr zeigt, die anderen bewerten als Kriterium einer nahezu vollständigen Hämolyse die Bildung eines kleinen ringförmigen Bodensatzes, wieder andere kontrollieren mikroskopisch, von wann ab keine intakten Erythrocyten mehr in der Zählkammer zu finden sind.

Bei den eigenen Untersuchungen wird an Hand der kurvenmäßigen Darstellungen als *Minimumresistenz* stets der Punkt angesehen, an dem sich die Kurve von der Nulllinie erhebt, d. h. also die Konzentration, welche als letzte keine deutlich meßbare Verfärbung nach dem Zentrifugieren zeigt.

Entsprechend gilt als *Maximumresistenz* der Kurvenpunkt, an dem die hundertprozentige Hämolyse erreicht ist, d. h. also die Konzentration, welche als erste den höchstmöglichen Hämolysegrad beim Messen zeigt.

Der Spielraum zwischen Minimum- und Maximumresistenz ist die „*Resistenzbreite*“.

Unter „*Hämolysezuwachs*“ wird die Differenz zwischen den Hämolysegraden zweier benachbarter Lösungskonzentrationen verstanden.

*

Wenn wir uns nun mit speziellen Fragen der vegetativen Resistenzregulation der Erythrocyten befassen werden, dann wollen wir — nach einem PLATON entlehnten Wort von v. BERGMANN aus jüngster Zeit — „...dem Ganzen unsere Sorge zuwenden, auch dann, wenn wir methodisch trennen müssen, um forschen zu können“.

B) Osmotische Erythrocyten-Resistenz und Vegetatives System

I. Das Problem in der Literatur

Es interessiert zunächst die Frage, wie weit das Problem der vegetativen Resistenzregulation seine Bearbeitung in der Fachliteratur gefunden hat.

Durchmustern wir daraufhin das außerordentlich umfangreiche Schrifttum über die hier hauptsächlich in Frage kommenden Gebiete „Osmotische Blutkörperchenresistenz“, „Vegetative Blutregulation“ und „Vegetatives System“, so kommen wir trotz der Fülle des Materials zu wenig befriedigenden Ergebnissen:

Bei HEILMEYER finden wir in seinem Band „Blutkrankheiten“ des Handbuchs der Inn. Med. den ganz allgemein gehaltenen Hinweis, daß „... *die osmotische Erythrocytenresistenz ... auch vegetativ-nervös gesteuert ist*“. Diese durch keine näheren Angaben präzierte Bemerkung gab überhaupt den äußeren Anlaß zur Entstehung der vorliegenden Arbeit, welche bestrebt ist, diesen Zusammenhängen tiefer nachzugehen.

In der mannigfaltigen speziellen Literatur über Resistenzbestimmungen — SIMMEL berücksichtigt in seinem ausführlichen Übersichtsreferat allein die Arbeiten von über 550 Autoren — ist eine zusammenfassende Darstellung des Resistenzverhaltens unter dem Gesichtspunkt der vegetativen Regulationen nicht zu finden. Zwar spricht eine große Zahl von Einzelbeobachtungen für eine Mitbeteiligung des Vegetativen Systems, doch erscheinen diese Befunde auf den ersten Blick widerspruchsvoll und ungeordnet. Wie weit diese Differenzen der Ergebnisse auf die schon früher betonten Uneinheitlichkeiten und die häufigen Unvollkommenheiten der Untersuchungsmethoden zurückzuführen sind, sei hier dahingestellt.

a) Resistenz und Sympathicus-Parasympathicus-System

Bei näherer Betrachtung schälen sich aus der Fülle von Einzelbefunden zwei Gruppen heraus, welche in scheinbar diametralem Gegensatz zueinander stehen und deren gemeinsame Einord-

nung unter einheitlichem Nenner zunächst erhebliche Schwierigkeiten bereitet:

Einmal findet sich eine ganze Reihe von physiologischen und pathologischen Zuständen, die wir nach unseren gegenwärtigen Kenntnissen als *sympathicotonisch* betrachten, welche mit einer *Resistenzabnahme* einhergehen! Es sind dies insbesondere alle mit *Azidose* verbundenen Vorgänge verschiedenster Art. Entsprechend werden bei *parasymphicotonischen alkalotischen* Zuständen *Resistenzsteigerungen* beobachtet:

Schon HAMBURGER beobachtete, daß CO_2 -haltiges, venöses Blut eine geringere Resistenz hat, als arterielles Blut. Diese in vivo zu findenden Unterschiede sind bei Versuchen in vitro noch wesentlich ausgeprägter: Nach Durchleiten von CO_2 -Gas sinkt bei Tier- und Menschenblut die Resistenz erheblich, nach Durchleiten von O_2 oder irgendwelchen anderen Gasen stellen sich die alten höheren Resistenzwerte wieder ein. Auch SIMMEL berichtet von geringen Unterschieden zwischen arteriellem und venösem Blut, mit höheren Resistenzwerten bei ersterem. Die höhere Resistenz des arteriellen Blutes bei der Katze beschreibt FRENCKELL. TEISSIER und DUVOIR fanden wie HAMBURGER beim Durchleiten von CO_2 durch Blut in vitro Resistenzsenkung, welche durch Austreibung der Kohlensäure mit O_2 reversibel war, ebenso CALABRO in neuerer Zeit an Rinder- und Schafblut und bei der experimentellen CO_2 -Vergiftung von Kaninchen.

Sehr deutliche Resistenzveränderungen erhielt HAMBURGER bei Hinzufügung von Säuren und Alkali zu menschlichem und tierischem Blut. Noch bei H_2SO_4 -Zusatz in einer Konzentration von 1:10 000 sah er ausgeprägte Resistenzsenkung, ebenso bei HCl -Zusatz in entsprechenden Verdünnungen. Bei Zusatz von KOH verloren dagegen die Blutkörperchen ihren Farbstoff erst wesentlich später, in hypotonischeren Lösungen — die Resistenz stieg also. Es handelt sich hier um umkehrbare Prozesse, deren Wirkungen durch Zusatz des gegenteiligen Agens aufgehoben werden können. Eine kurvenmäßige Abbildung nach MOND, welche eine viel geringere Resistenz der Erythrocyten im sauren Milieu als im alkalischen Milieu zeigt, finden wir bei SIMMEL; letzterer bemerkt, daß die Resistenzsteigerungen nach Alkali-Zusatz auch in vitro nachzuweisen sind.

Einige klinische und experimentelle Beobachtungen bei Säurevergiftungen passen hierzu: LANDAU, FEJGIN und HELD sahen in „schweren“ Fällen von menschlicher Essigsäurevergiftung Resistenzherabsetzung (und Ikterus), „leichte“ und „sehr schwere“ Fälle sollen sich allerdings anders verhalten haben. Nach HCN -Vergiftung durch subcutane Injektion beim Kaninchen fand KUDO zugleich mit dem Auftreten von Vergiftungserscheinungen Herabsetzung der osmotischen Resistenz. Es wäre zu erwägen, wie weit dies eventuell auch eine Folge der zentralen Blausäurewirkung sein könnte!

Nach SIMMEL sind allgemein „...die Schwankungen der Wasserstoffionenkonzentration, wie sie... im Plasma auftreten, ...nicht ohne Wirkung auf die osmotische Resistenz der Erythrocyten“. „...Steigt die Blutalkaleszenz, so steigt auch die osmotische Re-

sistenz.“ Wenn HORWITZ einen Zusammenhang zwischen Azidose und Mikrocytose, mit Neigung zu höherem Erythrocytenvolumen, beschreibt, anderseits die Mikrocyten mit größerem Volumen aber bekanntlich viel früher platzen bzw. durchlässig werden — wofür die NAEGELI'schen „Kugeln“ beim hämolytischen Ikterus das geläufigste Beispiel sind —, so ordnet sich auch dies in die angeführten Befunde ein. Auch nach SIMMEL geht die Resistenzherabsetzung bei Azidose, insbesondere bei steigender CO_2 -Spannung, mit einer Quellung, einer Zunahme des Volumens (nach ihm allerdings auch des mittleren Zelldurchmessers) einher.

Resistenzherabsetzung bei sonstigen azidotischen Zuständen beschrieb CHALIER, z. B. bei Diabetes. Ebenso sah SIMMEL bei diabetischer Azidose, besonders im Koma, deutliche Resistenzabnahme; gleichsinnige Beobachtungen machten PORT und REICHER. Auch im Hungerzustand fand SIMMEL Zunahme der niedrig resistenten Erythrocytenfraktionen auf Kosten der höher resistenten; entsprechendes berichtet JACOBI. HAMBURGER referiert von älteren Resistenzbefunden Abnahme der Minimumresistenz mit Zunahme der mittleren Resistenz im Hunger beim Mensch (GALLERANI), ebenfalls im allgemeinen bei Schildkröte und Kaninchen (MARAGLIANO, URCELAY). ACÉL behauptet allerdings Resistenzzunahme bei kalorisch ungenügender Ernährung bzw. fortgesetztem Hungern; seine Methodik ist von verschiedenen Gesichtspunkten aus angreifbar (Bestimmung des „Resistenzquotienten“ nach LIEBERMANN). Bei Muskelarbeit kommt es nach SIMMEL „...vor der durch gesteigerte Einschwemmung junger Erythrocyten bedingten Resistenzsteigerung (ACÉL, ROSENBLUM) zu einer kurzdauernden Senkung der Resistenz, vermutlich infolge Zunahme saurer Stoffwechselprodukte...“ Er erwähnt auch Resistenzherabsetzung bei Erschöpfungszuständen. Nach anstrengender Ergometerarbeit fand SANCHIRICO im Experiment bei Handarbeitern einen Resistenzabfall, ebenso im Arbeits- und Ermüdungsversuch bei Kaninchen. Im Gegensatz dazu wird nach langdauernder Arbeit und bei hochtrainierten Olympiakämpfern (ROSENBLUM, THÖRNER) Resistenzsteigerung verzeichnet! Wir sehen heute im Trainingszustand nach HOFF u. a. einen vagotonischen Vorgang!

Auch Schwangerschaft, Menstruation und Wochenbett — ebenfalls azidotische Zustände (DETRE, HOFF u. a.) — gehen mit Resistenzabnahme einher (MARAGLIANO, VICARELLI, HORNUNG, BAUER und ASCHNER, JACOBI). HORNUNG weist darauf hin, daß die gegen Ende der Gravidität beobachtete Resistenzabnahme und die gleichzeitige Hypercholesterinämie im Gegensatz zu den Versuchsergebnissen in vitro von BRINKMAN und van DAM stehen, welchen sich das Cholesterin stets als resistenzsteigernd erwies.

Es wären weiterhin anzuführen: Resistenzabnahme bei Cyanose (VAQUEZ); Resistenzverminderung im venösen Blut bei ödematösen Kreislaufkranken mit Gewebsazidose (MELDOLESI und BORLONE); nach der anderen Richtung hin Resistenzsteigerung nach Anregung der Magensaftsekretion (ACÉL und GAL), welche auf das gleichzeitige Steigen der Blutalkaleszenz (nachgewiesen am Anstieg der CO_2 -Spannung in der Alveolarluft) zurückgeführt wird.

Auch Untersuchungen über die Kationenwirkungen auf die Resistenz liefern Beiträge, welche wenigstens zum Teil die bisher be-

schriebenen Gedankengänge stützen: SIMON fand hinsichtlich der Wirkungsstärke auf die osmotische Resistenz folgende, der HOFMEISTER'schen ähnliche Kationenreihe: $\text{Li}^+ - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Mg}^{++} - \text{Ca}^{++}$ (von der schwächsten zur stärksten Wirkung!). SIMMEL betont, daß „... unter sonst gleichen Bedingungen ... im Milieu reiner Kalziumsalze die Resistenz am niedersten ...“ ist, wobei er sich auf Untersuchungen von WILLIAMS über die Resistenz der Erythrocyten in hypotonischen Lösungen der verschiedenen Kationensalze stützt. Eine andere Kurvenabbildung nach MOND (bei SIMMEL) zeigt, daß die Resistenz von Rindererythrocyten in CaCl_2 geringer ist als in NaCl und KCl . Die allgemein angenommene „abdichtende Wirkung des Ca -Ions“ braucht nicht im Gegensatz hierzu zu stehen, wenn man sich den von SIMMEL angeführten Überlegungen anschließt, nach welchen eine gesteigerte Resistenz eventuell nur eine erhöhte Durchlässigkeit der äußeren Zellgrenzschicht bedeuten kann, so daß keine so starken Druckunterschiede zwischen Zellinnerem und äußerer Umgebung eintreten können. Die von mehreren Untersuchern beschriebene hämolysehemmende Wirkung des Ca -Ions (BRINKMAN, SNAPPER) steht hiermit allerdings nicht in Einklang, so daß die Verhältnisse in bezug auf den Ionenantagonismus wohl doch noch verwickelter liegen. Selbst die heute wohl durchwegs als gültig anerkannte Zuordnung der Ca -Ionenwirkung zur sympathischen, der K -Ionenwirkung zur parasympathischen Komponente des vegetativen Nervensystems (KRAUS, ZONDEK) ist nicht unwidersprochen geblieben (CSEPAI).

*

Dieser Gruppe steht nun eine andere, nicht minder große gegenüber, welche ebenfalls zahlreiche Befunde umfaßt: Sie verzeichnen bei anderen Vorgängen und Krankheitsbildern, die wir ebenfalls als unter der vorherrschenden Wirkung des *Sympathicus* stehend anzusehen gewohnt sind, gerade im Gegenteil eine *Resistenzsteigerung*! Auch hier lassen sich entsprechende *vagotonische* Zustandsbilder als Antagonisten finden, welche mit *Resistenzabnahme* gekoppelt sind:

Hierher gehört die von HOLLER häufig bei Hyperthyreosen gefundene Vermehrung der osmotischen Resistenz oder wenigstens Neigung zu hohen Werten, verbunden mit Neigung zu hohen Erythrocytenzahlen und (oft) erhöhten Hämoglobinwerten. Die Resistenzverschiebung betraf besonders die Maximumresistenzgrenze im Sinne einer Erhöhung, wodurch die Resistenzbreite eine ganz abnorm weite wurde.

Eine größere Zahl von Untersuchern berichtet weiter über Resistenzsteigerungen bei fieberhaften Zuständen, besonders im akuten Fieber und bei Abwehrvorgängen im Organismus. JAKUSCHEWSKY verallgemeinert diese Feststellungen dahin, daß die Resistenz erhöht sei, solange irgendwelche toxische Substanzen im Körper vorhanden seien. MORAWITZ und PRATT äußern dieselbe Ansicht hinsichtlich der Wirkung aller hämolytischen Agentien. Nach alten Angaben soll die Injektion größerer Toxinmengen die Resistenz gesteigert haben, kleinere Toxinmengen sollen Herabsetzung be-

wirkt haben (BLANCHI, MARIOTTI, zit. nach HAMBURGER). Die Beobachtungen von LANG und später von COHNREICH über häufige Resistenzsteigerungen bei Magen- und sonstigen Carzinomen, die man sogar diagnostisch zu verwerten suchte, fügen sich hier ebenfalls ein. KÜNSTLER konnte demgegenüber in neuerer Zeit nachweisen, daß die Resistenzsteigerung bei Carzinomen ein durchaus uncharakteristisches und unspezifisches Symptom ist.

Bei Fleckfieber verzeichnet DYCHNO im Beginn erhöhte, später erniedrigte Resistenz der Erythrocyten. PORT sah bei croupöser Pneumonie im Fieber fast stets gesteigerte Resistenz; GREPPI und GINOULHIAC fanden Zunahme der hoch- und niedrigresistenten Zellen. Gerade auf diesem Gebiet der regelmäßig mit stärkerem Fieber einhergehenden Erkrankungen besteht allerdings eine erhebliche Uneinheitlichkeit: HAMBURGER zählt ältere — wegen methodischer Mängel wohl vielfach unzuverlässige — Befunde auf, welche bei Fieberzuständen häufig im Gegenteil Resistenzabnahme verzeichnen; so bei Pneumonie im febrilen Stadium, während nach der Krisis Zunahme der Resistenz erfolgt sein soll, Abnahme bei Febris typhoidea im febrilen Stadium, dagegen Zunahme in der Reconvaleszenz, ebenfalls Steigerung bei Erysipelas faciei, parallelgehend mit der Temperatursteigerung (MARAGLIANO), Abnahme im Fieber bei Tuberkulose (CHANEL), schwache Resistenz während des Fieberanfalls bei Malaria, Zunahme nach dem Anfall (MARAGLIANO, VIOLA).

Über das Resistenzverhalten bei Malaria liegen mehrere neuere Untersuchungen vor: Zustände mit Ikterus und Resistenzherabsetzung sahen dabei EPPINGER, MAY. Nach POTAPENKO und VULFOVIC ist die Resistenz um so niedriger, je schwerer der Verlauf und die allgemeine Erschöpfung sind. Die „... beim Ersatz der zerfallenen parasitenbehafteten Erythrocyten durch normale ...“ zu erwartende Resistenzerhöhung (TRACHENBERG und DUBINSKAJA) ist durch NETTES, PINELLI, HUGHES und SHRIVASTAVA u. a. bestätigt worden. SIMMEL und MUNZEL studierten das Verhalten der Resistenz im Verlauf von Impfmalaria bei Paralytikern und konnten feststellen, daß „... das Resistenzbild die Erniedrigung der osmotischen Resistenz durch periphere Zellschädigung und die Erhöhung bei der Regenerationswelle klar zum Ausdruck bringt ...“.

Diesen auseinandergehenden Befunden lassen sich die neueren Beobachtungen von GREENTHAL und O'DONNELL zugesellen, welche ausdrücklich gesetzmäßige Beziehungen zwischen Infektionen und osmotischer Resistenz in Abrede stellen. Vielleicht bringen neuere Arbeiten einiges Licht in diese Verwirrung: SIMMEL stellte, gestützt auf Untersuchungen von WERESCHINSKI und ANIKIN, fest, daß es bei Infektionskrankheiten gelegentlich zu Resistenzsteigerungen bei starker allgemeiner Knochenmarksreizung kommt (Beispiel: pyogene Infektionen), bei Knochenmarkterschöpfung dagegen zu Resistenzverminderung (z. B. SICARD und GUTMANN, symptomatische aplastische Anämie bei Typhus). In diesem Sinne spricht auch die Feststellung eines symptomatischen hämolytischen Ikterus mit Resistenzherabsetzung bei Sepsis (GERHARDT). Wir werden diese Zustände veränderter Knochenmarksfunktion wegen ihrer Wichtigkeit weiter unten noch im Zusammenhang betrachten.

Einige parasymphatische Vorgänge mit Resistenzabnahme mögen diese Gruppe abschließen:

SIMMEL berichtet wiederholt über Resistenzabnahme bei allergischen Zustandsbildern, so bei Serumkrankheit, bei Asthma bronchiale (Herabsetzung der Minimumresistenz) und bei Heuschnupfen (Herabsetzung der Maximumresistenz) (SIMMEL und EINSTEIN). Im anaphylaktischen Schock fand DOERR beim Meerschweinchen Resistenzsenkung, was CAPIAU in Versuchen an Hunden und Meerschweinchen bestätigen konnte. In einem Fall von SCHWARZ und TAUBENHAUS bestand außer einer chronischen Colitis ulcerosa ein erniedrigter Gesamtcholesterinwert des Serums; welcher der beiden Faktoren die beobachtete Resistenzsenkung bedingte, ist strittig.

Wir registrieren schließlich vereinzelte Beobachtungen von leichter Resistenzherabsetzung bei drei Fällen von Pertussis und einem Fall von Masern (SCHULTZ und CHARLTON), wobei die relative Lymphocytose bei der ersteren Krankheit und die bekannte Leucopenie bei der letzteren auf vagische Zustände hindeuten.

*

Die beiden Hauptzüge des Vegetativen Systems, Sympathicus und Parasympathicus, zeigen also hinsichtlich ihrer Wirkung auf die osmotische Resistenz nicht jenen gleichmäßigen Antagonismus, den wir bei einem vegetativ gesteuerten Vorgang im allgemeinen erwarten. Wir sahen, daß verschiedene physiologische und pathologische Zustände, welche den vegetativen Tonus in der gleichen Richtung beeinflussen, im einen Fall Resistenzsenkung, im anderen Resistenzsteigerung bewirkten.

Immerhin ließ sich die Hauptmenge der Befunde ihrem inneren Zusammenhang nach in zwei Gruppen ordnen, innerhalb deren jeder der Antagonismus der vagischen und sympathischen Wirkung zum Ausdruck kommt; nur zwischen beiden Gruppen selbst klappt der Dualismus eines direkt gegensätzlichen Verhaltens!

Wir werden uns später, bei der Besprechung der eigenen Untersuchungen und ihrer Schlußfolgerungen, mit diesem scheinbaren Gegensatz und vor allem mit dem Versuch seiner Lösung noch weiter auseinanderzusetzen haben.

b) Resistenz und Knochenmarksregulation

Daß die oben gestreifte Beeinflussung der Knochenmarksfunktion einen sehr wesentlichen Faktor für das Verhalten der Resistenz darstellt, sei schon hier ausdrücklich betont! Ich sehe in diesem Punkte — wie später ausführlicher darzustellen sein wird — mit den Kern für die Lösung des scheinbar gegensätzlichen Verhaltens der beiden soeben gegenübergestellten Gruppen von vegetativen Vorgängen. Hier haben wir uns mit diesem Faktor

zunächst nur vom literatur-kasuistischen Gesichtspunkt aus zu beschäftigen:

Wir wissen aus einer sehr großen Zahl von Arbeiten einwandfrei, daß die Steuerung der Hämopoese durch das Vegetative System erfolgt; es sei hier nur auf die zahlreichen Darstellungen von HOFF verwiesen, in denen vor allem für das weiße morphologische Blutbild, aber auch für das rote Blutsystem, diese vegetative Regulation klar herausgestellt wird. Aus seinen wichtigen, inzwischen von vielen anderen Untersuchern bestätigten Ergebnissen greifen wir hier nur die Gegensätzlichkeit des vagotonischen und sympathicotonischen Blutbildes heraus, sowie die Erkenntnis, daß die zentralnervöse Blutregulation im Rahmen einer „vegetativen Gesamtschaltung“ erfolgt, bei der einer ersten sympathicotonischen Phase eine gegensätzliche zweite, parasympathicotonische Phase folgt.

Aus zahlreichen anderen Untersuchungen wissen wir ferner, daß *junge Erythrocyten resistenter als alte sind*, und daß insbesondere die jüngsten roten Blutzellen, die Reticulocyten, die relativ resistenteren Gebilde darstellen, wenn natürlich auch sie eine „Streuungskurve“ der Resistenz aufweisen (SIMMEL, PONA u. a.). Diese Annahme ist zwar nicht unwidersprochen geblieben (so in jüngster Zeit von JUNG und ASEN, welche glauben, daß die Reticulocyten normalerweise dieselbe osmotische Resistenz wie die anderen reifen Blutzellen haben; ihre Methodik ist angreifbar, da sie sich auf die Feststellung eines Durchschnittswertes beschränken), doch sind die Gegenbeweise so zahlreich und überzeugend, daß die Richtigkeit unserer Behauptung einen sehr hohen Grad von Wahrscheinlichkeit hat. Nur einige der wesentlichsten seien im folgenden genannt:

SNAPPER untersuchte die Beziehungen zwischen Resistenz und Regeneration in Tierversuchen; das Ergebnis war die Feststellung, daß während der Regenerationsphase nach akuten Blutverlusten die Resistenz gesteigert ist und daß dies auf die höhere Resistenz der jugendlichen, vermehrt einströmenden Zellen zurückzuführen ist. Hiermit decken sich völlig die Versuchsergebnisse von HANDOWSKY, BAUER und ASCHNER, MÖLLER und SWJATSKAJA bei akuten pathologischen oder experimentellen Blutverlusten; nur SCHUSTEROFF und WLADOS kommen zu abweichenden Schlußfolgerungen. Den direkten Nachweis, daß Reticulocyten resistenter als normale Erythrocyten sind, konnte SIMMEL in Versuchsanordnungen führen, bei denen er seine Zählmethode mit gleichzeitiger Brilliantkresylblaufärbung der Reticulocyten kombinierte. POLLAK stellte Anreicherung der Reticulocyten im hypotonischeren Milieu fest, auch CLARA NAEGELI fand Parallelismus zwischen Resistenzsteigerung und Polychromasie (also Reticulocytenzahl). Aplastische Anämien zeigen das gegensätzliche Verhalten zum normalen Bild des Wieder-

ersatzes nach irgendwie entstandenem Blutverlust deutlich im Resistenzbefund, welcher erniedrigte Werte ergibt (SIMMEL). Bei Phenylhydrazinvergiftung ergab sich nach anfänglicher Resistenzverminderung mit Einsetzen der Regenerationsphase Resistenzsteigerung (H. HIRSCHFELD, ITAMI und PRATT). Im Höhenklima ist wegen der durch den O_2 -Mangel bedingten Knochenmarksreizung hohe Resistenz zu verzeichnen. (HURTADO, KAULBERSZ, HEIMANN). Über vermehrte Resistenz im Kindesalter, die besonders ausgeprägt bei Neugeborenen ist und bei Frühgeburten sehr erhebliche Grade erreichen kann, wird vielfach berichtet (SIMMEL, HORNUNG, v. OETTINGEN, AIKO); je unreifer die Frucht, um so höher ist nach AIKO die Resistenz. OTTIKER fand höhere Resistenz des fötalen Blutes gegenüber dem mütterlichen Blut.

Da also „... junge Erythrocyten osmotisch resistenter sind als alte, so ist, allgemein gesagt, bei regenerativer Funktionssteigerung des Knochenmarks die osmotische Resistenz erhöht, bei Erschöpfung der Erythropoese tritt Absinken der Resistenz ein ...“ (SIMMEL). Wir müßten daher, um vollständig zu sein, auch die gesamte Literatur über die vegetative Regulation der Erythropoese in dieser Zusammenstellung berücksichtigen! Es ist allerdings im Rahmen dieser Arbeit unmöglich, alle hierher gehörenden Abhandlungen zu besprechen, und ich muß mich damit begnügen, außer auf die HOFF'schen Arbeiten auf die Untersuchungen besonders von HEILMEYER, GINZBERG und HEILMEYER, GÜNTHER, ROSENOW, BEER, BOHM, SEYDERHELM, LICHTWITZ, DENKE, SCHULHOFF und MATTHIES, HAYASHIDA und SAKURAI, über die Beeinflussung der Erythropoese durch das endocrine System auf die Untersuchungen von MOLDAWSKY, DETRE, ANDRESEN, BEDACHT, ISTOMANOWA und CHUDOROSCHEWA, HÖGLER und HERZ, THADDEA, H. ZONDEK und KÖHLER, GUILLAIN, LEHELLE und GARCIN, MOEHLING und BATES hinzuweisen.

Alle die vielen experimentellen Untersuchungen und klinischen Beobachtungen führten im wesentlichen zu den übereinstimmenden Ergebnissen, daß die verschiedensten vegetativen Reize zu einer Abänderung der Erythropoese — meist im Sinne einer gesteigerten Ausschüttung von roten Zellen mit entsprechender Reticulocytose — führen können, und daß wir mit großer Wahrscheinlichkeit im Zwischenhirn, in der Gegend des Tuber cinereum bzw. des Nucleus paraventricularis, ein erythropoetisches Zentrum anzunehmen haben. Bei allen diesen Zuständen oder experimentellen Reizen werden wir also auch mit einiger Wahrscheinlichkeit ein verändertes Verhalten der Resistenz — meist im Sinne einer Erhöhung — zu erwarten haben. Hierüber werden die eigenen Untersuchungen näheres aussagen können.

c) Resistenz und nervöses Zentralorgan

Mit den letzten Überlegungen ist die Frage der zentralnervösen Resistenzbeeinflussung angeschnitten. Ein Teil der bisher genannten Befunde spricht bereits für eine solche, wie es ja überhaupt klar ist, daß eine scharfe Trennung zwischen peripherem Sympathicus-Parasympathicussystem und vegetativ-nervösem Zentralorgan in Wirklichkeit unmöglich ist und jeder Versuch dazu willkürlich sein muß! Die oben besprochenen Resistenzveränderungen im akuten und chronischen Fieber, bei Eiweißabbauvorgängen, bei Abwehrvorgängen, nach Toxininjektionen, überhaupt die höhere Resistenz der durch zentralnervösen erythropoetischen Reiz ausgeschütteten jungen Erythrocyten, sind Beispiele für derartige schon genannte Resistenzbeeinflussungen, bei denen sich das nervöse Zentralorgan offensichtlich eingeschaltet hat.

Bei weiteren Beobachtungen ist es unsicher, wieweit sie auf eine zentralnervöse Wirkung oder auf eine direkte Schädigung der Blutzellen zurückzuführen sind: So die Resistenzabnahme während der Äther- und Chloroformnarkose (FREY, FRENCKELL, PARISOT und HENLLY, MANCA). Die Ätherwirkung ist nach BAADE auch in vitro nachweisbar. Man kann dieses Verhalten der Erythrocytenresistenz als Folge der lipoidlösenden Wirkung der Narkotica und der dadurch möglichen Schädigung der lipoidhaltigen Erythrocytenwand erklären; doch liegt hierfür in vivo auch die zentralnervöse Komponente der Narkosewirkung zumindest im Bereich der Möglichkeiten. Gleiches gilt für die beobachtete Resistenzabnahme nach Cocain-Gaben (MANCA); es ist bekannt, daß diesem Gift eine sympathicomimetische Wirkung zugesprochen wird (POULSSON), so daß sich eine Verbindung zu den früher besprochenen sympathicotischen Zuständen mit Resistenzherabsetzung ergibt.

Kurz zu erwähnen wäre weiter die Resistenzherabsetzung bei CO-Vergiftung, die bei Versuchen an Tier- und Menschenblut in vitro mit reinem CO-Gas nur gering ist (CALABRO), während bei der Leuchtgasvergiftung des Menschen deutliche Minderung gefunden wurde (OLMER und RAYBAUD, TESCHENDORF). Auf die mögliche zentrale Komponente bei der gleichen Wirkung der Cyanwasserstoffsäure (Blausäure greift zuerst am Zentralnervensystem, insbesondere dem Atemzentrum in der Medulla oblongata, an) wurde schon hingewiesen. Bleivergiftung, deren toxische Wirkung auf die vegetativen Hirngebiete — Encephalitis saturnina — aus der Klinik wohl bekannt ist, hat einen gegenteiligen, resistenzsteigernden Effekt (STADTMANN, AUB, REZNIKOFF und SMITH, MALASSEZ). SIMMEL sieht die wesentliche pharmakologische Wirkung des Bleies auf das Blut weniger peripher als in einer Beeinflussung der Erythropoese.

Auch die Strahlenwirkungen auf die Resistenz wollen wir hier vermerken: Es ist bekannt, daß Licht-, Ultraviolett-, Kurzwellen-, Röntgen- und Radiumstrahlen hämolysierend wirken können, vor allem bei Versuchen in vitro. WILBRANDT, der streng

zwischen osmotischer und nichtosmotischer Hämolyse unterscheidet, zeigte die osmotische Natur der Röntgen- und Radiumhämolyse. Elektrophotometrisch gewonnene Resistenzkurven von LIECHTI und WILBRANDT ergaben Abnahme der osmotischen Resistenz nach Röntgenbestrahlung des Blutes, weiterhin eine sich vorwiegend in der Nachperiode auswirkende Abhängigkeit dieser Wirkung vom Ionenmilieu des Blutes. Entsprechende Resistenzkurven für Ultraviolett-einwirkung demonstriert JUNG. Die Erhöhung der osmotischen Resistenz im Kurzwellenfeld ist nach KOWARSCHIK wie alle anderen scheinbar spezifischen Kurzwellenwirkungen als Folge der reinen Wärmewirkung zu erklären. Demgegenüber setzt sich HOLZER mit Nachdruck für einen über die bloße Wärmewirkung hinausgehenden Wirkungsmechanismus der Kurzwellen- und Diathermiebestrahlung ein. KEESER fand, daß Radium-Emanation in vitro die osmotische Resistenz der Erythrocyten erhöht. Wenn diese Versuche in vitro auch mehr eine direkte Einwirkung der Bestrahlung auf die Blutzellen zeigen, so müssen wir doch für die Verhältnisse in vivo auch den Weg über das vegetative Zentralorgan ins Auge fassen, nachdem gerade in letzter Zeit STURM die grundsätzliche Beteiligung der Hirnstammgebiete bei jeder Art von Strahlenwirkung besonders herausgestellt hat!

Schließlich seien noch die gelegentlichen älteren Beobachtungen über Resistenzveränderungen — meist im Sinne einer Abnahme — bei Geisteskrankheiten, Melancholie, depressiven Zuständen, Epilepsie nach dem Anfall und Dementia posthemiplegica (AGOSTINI, ALLERS) angeführt. Psyche und Vegetatives System hängen ja — wie wir heute wissen — ursächlich eng zusammen; „... ob unsere Lebenssymphonie in Dur oder in Moll erklingt, ist von dem Zustand und den Leistungen des Vegetativen Systems abhängig...“ (de CRINIS).

d) Resistenz und vegetativ-endocrines System

Auch mit dem *endocrinen System* überschneidet sich bereits eine Reihe der aufgezählten Untersuchungsergebnisse; wieder muß an dieser Stelle die enge, untrennbare Verknüpfung des vegetativ-nervösen mit dem vegetativ-endocrinen System zu einem geschlossenen Funktionskreis betont werden, der willkürlich schematisierende Einteilungsversuche niemals gerecht werden können! Nur unter diesem einschränkenden Gesichtspunkt kann eine isolierte Betrachtung der hormonalen Wirkungen auf die Resistenz Sinn und Berechtigung haben:

Von den bereits besprochenen Befunden weisen die Resistenzsenkungen bei Diabetes mellitus und im diabetischen Coma, die höheren Resistenzwerte bei Hyperthyreosen und die erniedrigten Werte während Menstruation, Gravidität, Geburt, Wochenbett und Lactation eine endocrine Komponente auf.

Sie werden ergänzt durch Extirpationsversuche an innersekretorischen Drüsen von Tieren, bei denen besonders italienische Autoren Resistenzprüfungen vorgenommen haben: FOIS fand bei Versuchen

an Hunden und Kaninchen, daß Entfernung der Parathyreoidea erhebliche Herabsetzung der Resistenz bedingt; 24 Stunden nach Thyreoidektomie begann die Resistenz in immer stärkerem Maße bis zum Tode abzunehmen, was SIMMEL mit dem Fortfall eines physiologischen Knochenmarksreizes erklärt; Entfernung des Thy-mus bei Kaninchen veränderte die Resistenz nur wenig. Auch SPADOLINI stellte 5—17 Tage nach Entfernung der Epithelkörperchen beim Hund im peripheren Blut eine Min.-Resistenz von oft über 0,80 % NaCl fest, im Portalvenenblut war sie stets über 0,80 (normal 0,56—0,58 %). Die Max.-Resistenz zeigte in beiden Blutproben erhebliche Schwankungen zwischen 0,36 und 0,60 % (normal 0,40 bis 0,42 %). SHINDO berichtet, daß sich beim Hund nach der Excision des größten Teiles des Pankreas die Resistenz erhöht und nach 15 Tagen wieder sinkt, wobei die Resistenzbreite etwas verbreitert ist. Eine gleichsinnige Wirkung — mit nachfolgendem Absinken der Resistenz unter die Norm — hatte eigenartigerweise auch die Injektion von Insulin in großen Dosen; dieser Befund wird wohl verständlicher, wenn man die Insulininjektion in diesem Fall nicht so sehr als hormonalen, sondern als unspezifischen Reiz ansieht. Die Wirkung von verschiedenen Hodenextrakten auf die Resistenz untersuchte FAVILLI in Tierversuchen; er erhielt merkliche und regelmäßige Resistenzherabsetzung von Ratten-, Kaninchen- und Meer-schweinchen-Erythrocyten durch Hodenextrakte dieser Tierarten, wobei Rattenextrakt am stärksten wirksam war. De GAETANI kam in Fortsetzung und Erweiterung derartiger Versuche im wesentlichen zu gleichsinnigen Ergebnissen.

Die häufig untersuchten Veränderungen der osmotischen Resistenz nach Adrenalininjektionen scheinen nur auf die Milzkontraktion zu beziehen sein (SIMMEL) und sollen daher im Zusammenhang mit der Milzfunktion besprochen werden. Hier sei nur auf die „anti-hämolysierende Wirkung des Adrenalin“ hingewiesen, welches nach Injektions- und Reagensglasversuchen von PAPILIAN und ANTONESCU-MAZILU den hämolysierenden Effekt von Sublimat und Digitalis zu verhindern vermochte.

SIMMEL macht auf ein eigenartiges Resistenzbild bei der Chlorose aufmerksam; für diese jetzt immer seltener werdende Krankheit werden seit jeher endocrine ursächliche Faktoren angenommen, wobei v. NOORDEN das Hauptgewicht auf die Ovarien legt, NAE-GELI der Hypophyse den entscheidenden Einfluß zuspricht. Das Resistenzbild zeigt eine Vermehrung sowohl der besonders niedrig-resistenten als auch der starkresistenten Zellen, während die Zellen mittlerer Resistenz, die sonst den Hauptanteil bilden, bis fast zum Verschwinden vermindert sind.

Interessant ist eine klinische Beobachtung von BEZANCON, JAQUELIN und CAYLA über einen intermittierenden, anfallsweisen Ikterus bei einer Frau mit lange bestehender Anämie, deren Anfälle durch Kälte ausgelöst wurden und wiederholt während der Perioden auftraten; dabei war die osmotische Resistenz deutlich herabgesetzt, nach 2 Tagen wieder normal. Gleichzeitig bestanden myxödematische Erscheinungen. Alle Symptome besserten sich sofort nach Thyreoidinmedikation, die Resistenz nahm zu und die roten Blutkörperchen stiegen auf 4 Millionen.

Schließlich muß auf die häufige Kombination von familiär-hä-molytischer Anämie mit innersekretorischer Minderwertigkeit hingewie-

sen werden; für diesen Prototyp einer Krankheit mit konstitutionell bedingter Erythrocytenhinfälligkeit ist die starke Resistenzverminderung bekanntlich ein führendes Symptom. CURSCHMANN beschreibt einen Fall mit hereditärer spastischer Spinalparalyse, Spät-eunuchoidismus, eunuchoider Fettverteilung, Verkleinerung von Membrum und Testes, röntgenologischen Veränderungen der Sella turcica; weitere Fälle aus der Literatur mit pluriglandulärer Insuffizienz, hypoplastischer Konstitution, Diabetes, Impotenz, Haarverlust, Grazilität, Magerkeit, auch leichteren dyshormonalen Störungen, wie Menstruationsanomalien, infantilem Habitus, Thymus- und Schilddrüsenvergrößerungen bei hämolytischem Ikterus werden von ihm angeführt. Auch SIMMEL bestätigt diese Beobachtungen und nennt weitere gleichsinnige Befunde von BRULE, PEL, GUIZETTI und FREYMAN. Gelegentliche Verschlimmerung oder Manifestwerden einer hämolytischen Anämie während der Menses oder der Gravidität haben NONNENBRUCH, SCHLECHT, SCHÜPBACH, HYNEK, NAEGELI beobachtet.

Die mannigfaltigen und beinahe regelmäßig gefundenen konstitutionellen Abartungen bei familiär-hämolytischem Ikterus — wie Turmschädel, hoher Gaumen, Gebißanomalien, Skelettveränderungen u. a. — sind so bekannt, daß sie nicht näher erörtert zu werden brauchen; ich verweise auf die Darstellung von GÄNSSLEN. Bei der heutigen Auffassung, daß auch die Konstitution vom Vegetativen System im weitesten Sinne geformt wird (de CRINIS, siehe auch KRETSCHMER), sind auch sie von Interesse für unser Thema.



Wir müssen uns noch mit zwei weiteren wichtigen Faktoren befassen, die das Resistenzverhalten sehr wesentlich beeinflussen und andererseits sicher im Zusammenhang mit dem Vegetativen System stehen — bzw. in seinem weitgefaßten Rahmen als Glieder desselben aufzufassen sind: Es sind dies die Einflüsse der *Lipoide*, insbesondere der antagonistisch wirkenden *Cholesterine* und *Lecithine*, und die Einwirkungen der *Milz* auf die osmotische Resistenz:

e) Resistenz und Cholesterin-Lecithin-Haushalt

Die entscheidende Rolle der *Lipoide* im Vegetativen System wird immer wieder betont. Sie sind es nach KRAUS mit in erster Linie, welche für die Zustandsänderungen der Kolloide, mit denen die Erregungen im Vegetativen System einhergehen, in Betracht kommen! Bei dem bekannten wesentlichen Anteil, welchen man seit OVERTON's und H. H. MEYER's Narkoseuntersuchungen allgemein den Lipoiden beim Aufbau der Zellmembranen zumißt, müssen diese gerade auch in Hinblick auf das Resistenzproblem — das ja vorwiegend ein Membranproblem ist — unser besonderes Interesse erwecken. Die früher erwähnten jüngsten struktur-morphologischen Untersuchungen von WOLPERS mit

dem Übermikroskop haben nun auch die gestaltlich faßbare Bestätigung dieser Lipoid-Eiweiß-Membrantheorien erbracht.

Die beiden wichtigsten Gruppen der Lipoide, die Phosphatide und die Sterine — mit ihren Hauptvertretern *Lecithin* und *Cholesterin* — zeigen im biologischen Verhalten einen gewissen Antagonismus, der sich an vielen Beispielen aus der Literatur aufzeigen ließe; er äußert sich schon darin, daß *Lecithin* ein hydrophiles, *Cholesterin* dagegen ein hydrophobes Kolloid darstellt. Der Quotient *Lecithin/Cholesterin* ist eine wichtige zelluläre Konstante, von der ähnlich wie beim *K/Ca*-Quotient zahlreiche biologische Funktionen abhängig sind (BRINKMAN und van DAM). DRESEL und STERNHEIMER aus der KRAUS'schen Schule haben nun diese Beziehungen der antagonistischen Lipoide zum Vegetativen System eingehender verfolgt und kamen auf Grund umfangreicher experimenteller Untersuchungen zu dem Schluß, daß tatsächlich die Lipoide für die vegetative Regulation von hervorragender Bedeutung sind . . .“. Nach ihnen und KRAUS entspricht die *Lecithinvermehrung* in der Außenflüssigkeit einer *Vaguswirkung*, während *Cholesterinvermehrung* einer *Sympathicuswirkung* gleichkommt. Sie glauben sogar, daß dies der Weg schlechthin sei, auf dem das Vegetative System die Zustandsänderungen an der Zellwand und damit seine biologischen Wirkungen erreicht!

Was ist nun über die Einflüsse von *Cholesterin* und *Lecithin* auf die osmotische Resistenz der Erythrocyten bekannt?

Es ist vor allem auf die Ergebnisse gründlicher Arbeiten von BRINKMAN und van DAM hinzuweisen: Sie stellten — wie auch HAMBURGER — in Versuchen in vitro und in vivo stets eine resistenzsenkende Wirkung des *Lecithins* und eine antagonistische resistenzsteigernde Wirkung des *Cholesterins* fest. Die höhere Resistenz von in äquilibrierten Salzlösungen gewaschenen Blutkörperchen erklärt sich nach ihnen aus der Ausspülung des resistenzsenkenden *Lecithins* aus der Erythrocytenwand. Die Autoren sehen hierin auch die Erklärung für die höhere Resistenz der jungen Blutkörperchen: sie sollen — frisch aus dem Knochenmark ausgetreten — noch unbehaftet von *Lecithin* sein, das sie erst bei ihrem weiteren Aufenthalt im Blutplasma aus diesem adsorbieren, wodurch ihre Resistenz dann sinkt. DEGKWITZ hat in entsprechenden Untersuchungen völlig gleichsinnige Ergebnisse erzielt; sie ließen sich noch dahingehend erweitern, daß allgemein hydrophobe Kolloide eine erhöhende, hydrophile Kolloide dagegen eine herabsenkende Wirkung auf die Wasser-Resistenz der Erythrocyten zeigten.

Die resistenzsteigernde Wirkung des *Cholesterins* wird von fast allen anderen Untersuchern bestätigt; nur HORNUNG weist auf das gegensätzliche Verhalten von Resistenz und Cholesteringehalt im Blute hochschwangerer Frauen einerseits und Neugeborener anderseits hin; hier dürften wohl andere, innersekretorische bzw. blutregeneratorische Faktoren komplizierend beteiligt sein. SPRANGER

kam in neueren Untersuchungen am Schaf zu ganz analogen Resultaten: Lecithine und Seifen wirken resistenzherabsetzend, Cholesterin, Cholesterinester und Fette resistenzsteigernd. LUMIERE und GRANGE stellten bei Kaninchen nach subcutaner Einspritzung von bestrahltem und unbestrahltem Cholesterin, besonders nach ersterem, erhebliches Ansteigen der Max.-Resistenz fest. DÖRLE und SPERLING fanden in Tier- und Menschenversuchen nach Cholesteringabe deutliche Resistenzsteigerung, gleichzeitig einen Anstieg von Hämoglobin und Erythrocytenzahl; sie schließen aus diesem gleichsinnigen Anstieg beider Werte, daß das Cholesterin eine Ausschüttung junger Erythrocyten in die Blutbahn hervorruft und glauben weniger an einen spezifischen Einfluß auf die osmotische Resistenz. Die Resistenzerrhöhung nach Cholesterinfütterung blieb übrigens bei entmilzten Meerschweinchen aus. Auch CORDIER sah nach den verschiedensten Eingriffen, die eine Erhöhung des Cholesterinspiegels mit sich brachten, bei Nagetieren und Wiederkäuern eine etwa parallelgehende Erhöhung der osmotischen Resistenz. STERN gibt gleichfalls einen gewissen Parallelismus zwischen Cholesterinspiegel und osmotischer Resistenz innerhalb der physiologischen Schwankungen des Serumcholesterins an.

Dagegen geht die allgemein bekannte Resistenzsteigerung bei hepatischem Ikterus nicht dem Serumcholesterinspiegel, sondern in etwa der Gallensäureretention parallel (GEILL, MOLCANOV). Es liegt hierbei nach SIMMEL „... mit Sicherheit eine periphere Beeinflussung der Erythrocyten vor, und keine Veränderung der Erythropoese...“

Auch KÜNSTLER betont ausdrücklich, daß beim Ikterus alle Zellen gleichmäßig beeinflusst werden, wodurch im wesentlichen eine Verschiebung der ganzen Resistenzkurve nach der Seite höherer Werte hin zustandekommt. Die obigen Befunde über die Cholesterinwirkung auf die Resistenz sprechen aber eher in anderer, auf die Knochenmarksbeeinflussung hinweisender Richtung; hierüber später mehr!

f) Resistenz und Milzfunktion

Die so oft untersuchte und auch heute noch umstrittene Rolle der Milz bei der Resistenzbeeinflussung zu klären, kann nicht Aufgabe dieser Arbeit sein. Wir müssen dieses Problem aber wenigstens kurz streifen, da sich auch hier wichtige Verbindungen zum Vegetativen System ergeben:

Einmal wissen wir, daß der Funktionszustand der Milz vom vegetativen Nervensystem reguliert wird. Unter Verzicht auf Einzelheiten nenne ich hier als Beispiel nur die bekannte FREY'sche Adrenalinprobe, die man ja direkt als Milzfunktionsprüfung ausgebaut und auch diagnostisch verwertet hat; sie bewirkt über die mechanische Milzkontraktion hinaus auch eine echte Funktionssteigerung der Milzzellen.

Zum anderen mehrten sich in immer steigendem Maße die Stimmen, welche auch der Milz den Charakter eines echten endocrinen Organs mit eigener hormonaler Wirkung (SCHLIEPHAKE,

LICHTWITZ) zusprechen, wodurch diesem Organ auch ein wirklich aktiver Platz im Funktionskreis des Vegetativen Systems eingeräumt wird. Insbesondere interessiert uns hier die von fast allen Seiten angenommene hormonal-hemmende Fernwirkung der Milz auf das Knochenmark (LICHTWITZ, HEILMEYER u. a.).

Hinsichtlich der Resistenzwirkung geht die allgemeine Tendenz in der Literatur dahin, der Milz im Rahmen ihrer erythrocytenabbauenden Funktion eine *resistenzsenkende* Wirkung zuzuschreiben; doch sind die Aussagen hierüber durchaus nicht einheitlich:

Diese Ansicht stützt sich vor allem auf Feststellungen, nach denen das Milzvenenblut weniger resistent sein soll als in den Gefäßen des übrigen Körpers. Solche Resistenzherabsetzung in der V. lienalis behauptet z. B. EPPINGER, dagegen geben CHALIER und CHARLET Resistenzsteigerung in der V. lienalis an; eigenartigerweise schließen beide Autoren aus diesen gegensätzlichen Befunden auf eine Hämolyse-Funktion der Milz! Herabgesetzte Resistenz des Milzvenenblutes nennen auch CAMPBELL und WARNER und SIMMEL, wobei die mögliche Rolle des operativen Traumas und der Stauung bei diesen Versuchen in Erwägung gezogen wird. Bei Durchblutung der überlebenden Milz sahen Resistenzverminderung im abfließenden Blut STRISOWER und GOLDSCHMIDT, entsprechende Angaben finden sich bei AUBURTIN und CHABANIER, BARCROFT und ORAHOVATS. Eingehend hat FRENCKELL den Einfluß der Milz auf die Erythrocytenresistenz an Katzen geprüft; er kam zu dem Ergebnis, daß sich in der Mehrzahl der Fälle die Resistenz der Erythrocyten in der V. lienalis nicht von der der Erythrocyten in den peripheren Venen unterschied; nur in etwa 35–40 % der Fälle fand er unbedeutende Herabsetzungen, die er auf operationsbedingte Artefakte zurückführte. Dagegen fand er interessanterweise eine konstante Resistenzherabsetzung der Erythrocyten in der V. hepatica, so daß hier die Rolle der Leber bei der Resistenzbeeinflussung — auch wenn kein Ikterus vorliegt — in den Gesichtskreis des Interesses tritt! Auch LAUDA kam zu dem Schluß, daß sich die Resistenz des Blutes in der V. lienalis nicht von der des peripher-venösen Blutes unterscheidet.

Zahlreich sind die Untersuchungen über das Verhalten der Resistenz vor und nach der operativen Milzentfernung bei gesunden und kranken Menschen und Tieren. Beim gesunden Menschen scheint die Resistenz nach HIRSCHFELD, WEICHSEL, KULKA und GÄNSSEN durch die Milzexstirpation nicht beeinflusst zu werden. KASANSKY fand bei 6 aus verschiedenen Gründen splenektomierten Kranken zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Operation (3 Monate bis 2¼ Jahre) in allen Fällen einen Anstieg der Maximumresistenz; die minimale Resistenz verhielt sich verschieden. Milzexstirpation am gesunden Tier zeitigte wechselnde Befunde, oft mindestens vorübergehend erhöhte Resistenz (KRUMBHAAR, HILL, PEL). Auch SANDAYA fand gesteigerte Maximumresistenz nach Splenektomie. Nach SCHMINCKE und HIRSCHFELD ist diese Resistenzsteigerung bei jugendlichen Tieren stärker als bei älteren Tieren.

Beim hämolytischen Ikterus werden die Auswirkungen der Milzexstirpation auch sehr verschieden angegeben. Fast allgemein wird jedoch festgestellt, daß die Resistenz sich zwar eventuell bessern kann; aber doch immer noch krankhaft erniedrigt bleibt, — worin von vielen ein Beweis gegen den splenogenen Charakter und für die konstitutionelle, schon im Knochenmark vorhandene Minderwertigkeit der Erythrocyten bei dieser Krankheit gesehen wird. Keine Besserung der Resistenz nach der Splenektomie konstatierten HAURAHAN, CURSCHMANN, MÜHLBRADT, HELLMUTH MEYER, HERAPATH und FRASER. Deutliche Besserung auch der Resistenz mit dem Schwinden der sonstigen Symptome konnten ROTH, KAHN, GÄNSSLEN, ROSENTHAL, WIDAL, de GENNES und LAUDAT, CAMPBELL und WARNER, GRAF, WHIPHAM und CARSON, THIERSFIELD, SAUER und SIMMEL feststellen. Besonders bei Formen von sogenannter symptomatischer erworbenem hämolytischer Anämie wird die Resistenz nach der Milzentfernung oft ganz normal (SIMMEL, SCHÜPBACH).

Maßnahmen, welche Zelltätigkeit und Stoffwechsel der Milz fördern, wirken beim hämolytischen Ikterus provozierend auf die Resistenzverminderung (SIMMEL, SCHÜPBACH). Als solche resistenzvermindernde Faktoren kommen in Betracht: Milzmassage, Milzduschen. Quarzlicht- und Röntgenbestrahlung der Milzgegend (BECKMANN, CURSCHMANN, SIMMEL). Daß die Erkrankung während der Menstruation oder in einer Schwangerschaft erstmalig manifest werden kann, wurde früher schon besprochen.

Die resistenzsenkende und hämolysierende Wirkung von Milzextrakten fand BISCEGLIE bei Injektionsversuchen an Hunden, Kaninchen und Rindern. Gleichsinnige Ergebnisse bei Versuchen *in vitro* erhielt FAVILLI. AMANTEA konnte feststellen, daß das hämolysierende (resistenzsenkende) Prinzip der Milz nicht wasser-, wohl aber alkohol- und ätherlöslich ist und *in vivo* wie auch *in vitro* wirkt.

Die Resistenz des Blutes nach Adrenalininjektion, welche, wie gesagt, eine Milzkontraktion und Funktionssteigerung des Organs bewirkt, ist oft geprüft worden. Nach PESERICO bewirkt die Adrenalinprobe im Herz-Milz-Lungen-Präparat vom Hund und beim gesunden Menschen eine Vermehrung der niedrigresistenten Zellen in der Zirkulation; bei Splenomegalie-Kranken erfolgt auf die Adrenalinprobe teils die gleiche Reaktion, oft auch Zunahme der höher resistenten Zellen, im großen und ganzen allerdings auch hier Abnahme der Resistenz nach der Adrenalininjektion. Eine Ausnahme zeigen manche Fälle von hämolytischer Anämie. FRENCKELL und PINCHASSIK führen den nach subcutaner Adrenalininjektion beobachteten fortlaufenden Abfall der Resistenz auf Auspressung weniger resistenter Zellen aus der Milz zurück. Ähnliche Befunde wie PESERICO erhob SCOTTI: Verminderung der hochresistenten Zellen nach Adrenalininjektion beim Gesunden, keine Veränderung bei hämolytischer Anämie. Dagegen fand FIESCHI nach intramuskulärer Adrenalineinspritzung gerade bei Normalen die Resistenz unverändert; in Splenomegaliefällen mit einer durch Adrenalin stark reduzierbaren Milz erfolgte mäßige Herabsetzung der Minimumresistenz, andere Fälle von Splenomegalie mit wenig reduzierbarer Milz zeigten keine Veränderung der Resistenz. Eine Resistenzab-

nahme der Erythrocyten selbst nach minimalen Adrenalindosen (i. v.) stellte in jüngerer Zeit PONA fest; nach ihm kommt es hier zum komplexen Zusammenwirken mehrerer Faktoren, welche die Resistenz beeinflussen: Auspressung der gespeicherten debilen (also niedrigresistenten) Zellen, periphere Beeinflussung der Blutzellen durch die flüchtige Adrenalinazidose, direkter Knochenmarksreiz mit Reticulocytenvermehrung durch das Adrenalin, eventuell anderseits vermehrt hemmender Einfluß durch die Milz.

Vermerken können wir noch die Feststellung von SANCHIRICO, daß die sonst beobachtete resistenzsenkende Wirkung von ermüdender physischer Arbeit nach Splenektomie kaum mehr nachzuweisen ist.

*

Rückblickend auf dieses große, aus der Literatur zusammengetragene Beobachtungsmaterial, erscheint es mir wesentlich, folgende schwache Punkte noch einmal besonders hervorzuheben:

1. Ein eindeutiges sympathicotonisches und parasymphaticotonisches Resistenzbild ließ sich aus den Ergebnissen *nicht* ableiten. Es ließen sich zwar *zwei Gruppen* von zusammengehörenden vegetativen Vorgängen herausarbeiten, deren jede eine antagonistische Wirkung von sympathischen und parasymphatischen Prozessen auf die Resistenz zeigte; jedoch standen beide Gruppen selbst in *diametralem Gegensatz* zueinander.

2. Die *direkten* Angaben über *zentralnervöse* Resistenzbeeinflussung sind *spärlich* und *unsicher*. Zahlreiche Befunde lassen nur *sekundäre* Schlüsse auf die mögliche Beteiligung des nervösen Zentralorgans zu.

3. Die Einordnung der *Cholesterin-Lecithinwirkungen* und des *Milzeinflusses* auf die Resistenz in den Rahmen des Vegetativen Systems bereitet zunächst erhebliche Schwierigkeiten.

Mit diesen Fragen, insbesondere den beiden ersteren, sollen sich nun die eigenen Untersuchungen etwas näher beschäftigen.

II. Eigene Untersuchungen

Eines sei gleich zu Beginn vorausgeschickt:

Wie bei jeder Fragestellung über vegetative Regulationsvorgänge — sei sie noch so speziell formuliert — ist auch die vorliegende Darstellung zur Unvollständigkeit, zur Beschränkung notwendigerweise gezwungen! Der Rahmen des Vegetativen Systems

ist so umfassend, seine zahlreichen Glieder stehen in so vielseitiger und komplexer Verknüpfung untereinander, daß kein Versuch einer Antwort ein solches Thema auch nur annähernd erschöpfend behandeln kann!

Hinzu kommen in dem speziellen Fall der eigenen Untersuchungen zeitbedingte Faktoren äußerer Art, welche zu einem raschen vorläufigen Abschluß der Arbeit gebieterisch drängten. Die zu Beginn des Jahres 1945 im Osten einsetzende Katastrophe zwang dazu, die Versuche in Danzig rascher als beabsichtigt abzubrechen und auf viele geplante Erweiterungen bis auf weiteres zu verzichten. Sie sollen zu gegebener Zeit nachgeholt und ergänzt werden.

Die Arbeit ist daher in erster Linie als eine mehr oder weniger orientierende Darstellung des aufgeworfenen Problems der vegetativen Resistenzregulation anzusehen. Die eigenen Versuche sollen das weite Gebiet des Themas nach verschiedenen Richtungen hin nur abtasten und das Gerippe für eine zunächst noch grobe Übersicht bilden. Von ihnen ausgehend sollen später weitere Untersuchungen — wie ich hoffe — die Erkenntnisse und hypothetischen Vorstellungen vertiefen und befestigen oder nötigenfalls revidieren! Auf einige der geplanten ergänzenden Versuche und der Ausblicke, welche sich für zukünftige Problemstellungen schon aus den hier geschilderten vorläufigen Experimenten und Überlegungen ergeben, soll im Schlußkapitel hingewiesen werden.

a) Zur Methodik

Die experimentelle Bearbeitung des Problems der vegetativen Resistenzregulation setzte die Anwendung einer möglichst physiologischen, dabei exakt quantitativen Methodik der Resistenzbestimmung voraus; dies um so mehr, als die zu erwartenden Veränderungen der osmotischen Resistenz auf vegetative Reize hin möglicherweise nur geringfügig und von feinerer Art sein konnten.

Die gründliche Beschäftigung mit der methodisch-technischen Seite des Problems erschien so wesentlich und notwendig, weil auf diesem Gebiet wohl die Hauptursache für die unbefriedigenden und widerspruchsvollen Ergebnisse der bisherigen Resistenzforschung zu suchen ist, worauf schon früher hingewiesen wurde.

Mit ihr soll sich daher eine eigene Dissertation von Frau Eva-Maria HENATSCH gesondert befassen, die mit der vorliegenden in engstem Zusammenhang steht. E. HENATSCH hat gemeinsam mit mir die umfangreichen experimentellen Vorarbeiten durchgeführt und wird alle speziellen methodischen Fragen der quantita-

tiven Resistenzbestimmung sowie die endgültig von uns angewandte Untersuchungstechnik in ihrer Arbeit ausführlich darstellen.

Eine zusammenfassende Darstellung der gewählten Methodik sei jedoch im folgenden schon hier gegeben; für Einzelheiten wird auf die genannte Dissertation verwiesen:

Es wurde für die quantitative Resistenzbestimmung das Prinzip der HAMBURGER'schen „Blutkörperchenmethode“ befolgt — d. h. also: die colorimetrische Bestimmung des jeweiligen Hämolysegrades in den einzelnen Verdünnungsstufen der hypotonischen Salzlösungen. Die Nachteile der ursprünglichen HAMBURGER'schen Methodik suchten wir durch Modifikationen auszuschalten, als deren wesentlichste uns die beiden folgenden erscheinen:

1. Die Verwendung des ZEISS-PULFRICH'schen Stufenphotometers zur genaueren quantitativen Bestimmung des jeweiligen Hämolysegrades. Das durch HEILMEYER in die Medizin eingeführte Stufenphotometer hat sich immer mehr als ein Universalinstrument für die allerverschiedensten medizinischen und biologischen Bestimmungsverfahren erwiesen. Die von ihm angegebene „Kolorimetrie ohne Vergleichslösung“ mit diesem Instrument beruht auf der Gültigkeit des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes, nach welchem die Farbkonzentration einer Lösung direkt proportional ist der Schichtdecke und ihrer sogenannten „Extinktion“, d. h. dem negativen Logarithmus der durchgelassenen Lichtintensität. Die Messung dieser Extinktionswerte wird durch das Stufenphotometer in außerordentlich exakter Weise ermöglicht und wird darin nur noch durch die rein objektiven photoelektrischen Colorimeter übertroffen. Wir überzeugten uns in zahlreichen Vorversuchen von der prinzipiellen Brauchbarkeit des Stufenphotometers zur quantitativen Resistenzbestimmung.

Die nach dem BEER'schen Gesetz bestehende Proportionalität zwischen Hämoglobinkonzentration (hier also dem prozentualen Hämolysegrad entsprechend) und Extinktion stellt sich graphisch in einer für jedes Blut charakteristischen Geraden dar, zu deren Festlegung an sich ein einziger Extinktionswert genügt, wenn sie stets genau durch den Nullpunkt des Koordinatensystems ginge. Dies ist praktisch oft nicht ganz der Fall, was entweder an einer geringen Eigenfarbe des Blutserums oder an einer manchmal nicht ganz exakt durchführbaren „Nulleinstellung“ des Instrumentes liegen kann; hierdurch erfährt die ganze Gerade eine kleine gleichmäßige Parallelverschiebung nach der Richtung höherer Ordinatenwerte hin, ohne daß die endgültigen Meßergebnisse dadurch beeinträchtigt werden.

Wir bestimmten daher zur Gewinnung der „Eichgeraden“ bei jedem Blut die folgenden beiden Extinktionswerte E_0 und E_{100} — dazu meist noch zur Kontrolle den dritten Wert E_{50} :

E_0 : Extinktion der nach dem Zentrifugieren überstehenden Flüssigkeit bei mit Sicherheit noch nicht hämolysiertem Blut (sog. „Nullextinktion“).

(2 Tropfen Blut in 100 Tropfen blutisotonischer Salzlösung bzw. Tutofusin-Lösung.)

E₁₀₀: Extinktion nach dem Zentrifugieren bei mit Sicherheit vollständiger, also 100prozentiger Hämolyse.

(2 Tropfen Blut in 100 Tropfen Aqua dest.)

E₅₀: Extinktionswert, welcher einer 50prozentigen Hämolyse entspricht.

(1 Tropfen Blut in 100 Tropfen Aqua dest.)

2. Die Wahl von verdünnten TUTOFUSIN-Lösungen als hämolysierender Flüssigkeit, gegen die die Resistenz geprüft wurde. Die Verwendung von äquilibrierten, gepufferten Salzlösungen ist den im üblichen klinischen Betrieb noch meist üblichen NaCl-Lösungen unbedingt vorzuziehen, da letztere sich gerade bezüglich der Resistenz durchaus nicht als „physiologische Lösungen“ verhalten (SNAPPER, HAMBURGER, SIMMEL u. a.). HAMBURGER empfiehlt äquilibrierte Salzlösungen komplizierter Zusammensetzung und Herstellung, ihm schließen sich BRINKMAN und van DAM und andere an; SIMMEL betont die Überlegenheit von TYRODE-Lösungen gegenüber Kochsalz- und Natriumsulfatlösungen, mit welchen letzteren nach HAMBURGER's Vorschlag ebenfalls viel gearbeitet worden ist.

Solche Erwägungen führten uns zur Verwendung der bekannten TUTOFUSIN-Lösung als Ausgangslösung für die hämolysierenden Verdünnungsstufen. Diese von WEICHARDT eingeführte und von der Firma J. PFRIMMER u. Co. in den Handel gebrachte blutisotonische gepufferte Lösung von einer dem Blutserum weitgehend angeglichenen Zusammensetzung, welche als Blutersatzflüssigkeit vielfache klinische Anwendung findet, hat sich uns in vielen Versuchen zur Resistenzbestimmung bestens bewährt. Wir zogen diese fabrikmäßig hergestellte, gebrauchsfertige und sterile Lösung der Serumsalze einer selbst hergestellten Tyrodelösung wegen der durch die besseren technischen Herstellungsmethoden naturgemäß gewährleisteten besseren Genauigkeit und Konstanz der Zusammensetzung vor.

Die einzelnen Verdünnungsstufen wurden durch Vermischung einer jeweils abgezählten Tropfenmenge Tutofusin mit entsprechenden Tropfen Aqua dest. hergestellt. Hierzu wurden zwei Auslaufbüretten mit genau gleichweiten Ausflußöffnungen der Hähne verwendet, um genau gleiche Tropfengrößen zu garantieren; auch die Tropfpipette für das Blut wurde entsprechend angeglichen. Die so hergestellten Mischungskonzentrationen wiesen eine durchaus zufriedenstellende Genauigkeit ihrer Zusammensetzung auf. Die Konzentration der unverdünnten blutisotonischen Tutofusinslösung wurde gleich 1,00 gesetzt. In jedes Gläschen kamen insgesamt 100 Tropfen Flüssigkeit, also z. B. für die Konzentration 0,46: 46 Tropfen Tutofusin und 54 Tropfen Aqua dest.

Das Verdünnungsverhältnis Blut : Salzlösung wurde 1 : 50 gewählt, also zwei Tropfen Blut in jedes Gläschen mit 100 Tropfen Flüssigkeit. Das Blut wurde durch Punktion aus der V. cubiti gewonnen und durch Schütteln mit Gasperlen in einem Erlenmeyer-Kölbchen defibriniert, da ein Oxalat- oder Zitratzusatz zur Gerinnungsverhütung sich resistenzverändernd auswirkt und daher ungeeignet ist (SNAPPER, SIMMEL). Von einem Waschen der Erythrocyten, das manche Autoren fordern, wurde bewußt abgesehen, da wir mit SIMMEL darin einen unphysiologischen Eingriff, eine Denaturierung

des Blutes, sehen. Gerade für die aufgeworfene Fragestellung der Resistenzbeeinflussung durch das Vegetative System erschien es mir richtig und wesentlich, die Blutzellen unverändert in ihrem eigenen Milieu zu belassen! Wird doch das Blut — wie schon einmal zitiert — als das „Exekutionsorgan“ des Vegetativen Systems aufgefaßt, was für das Blutserum wohl ganz besonders gelten kann! Die mit den Blutstropfen versehenen Röhrchen wurden nach gutem Durchmischen und halbstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur fünf Minuten lang zentrifugiert; von der überstehenden Flüssigkeit wurde im Photometer unter Verwendung der 5 mm dicken Cuvetten und des Filters S_{53} die jeweilige Extinktion als Durchschnittswert aus fünf Einzelablesungen bestimmt. Die Röhrchen mit 100-, 50- und nullprozentiger Hämolyse, welche zur Gewinnung der Eichgeraden dienten, wurden in gleicher Weise mit angesetzt, zentrifugiert und photometrisch gemessen.

*

Schließlich sind noch einige Worte über die graphische Darstellung der Meßergebnisse, also über die eigentlichen „Resistenzkurven“, zu sagen:

Abb. 1 zeigt als Beispiel ein solches vollständiges Resistenzbild einer gesunden Versuchsperson und läßt gleichzeitig die Art und Weise, wie es gewonnen wurde, erkennen: Die unrahmte Tabelle rechts unten enthält die jeweiligen gemessenen Extinktions-Durchschnittswerte für jede Tufosin-Konzentration und die drei Werte E_0 , E_{50} und E_{100} , mit deren Hilfe die Eichgerade in das Koordinatensystem der unteren Bildhälfte eingezeichnet wird. An dieser Geraden werden dann die den einzelnen Extinktionswerten entsprechenden Hämolysegrade abgelesen und in das Koordinatensystem der oberen Bildhälfte eingetragen, wodurch wir die typische S-förmige Resistenzkurve erhalten. Minimum- und Maximumresistenz sind durch je einen Pfeil auf der Abszisse hervorgehoben. Außerdem ist gestrichelt die „Hämolyse-Zuwachskurve“ in das gleiche Koordinatensystem eingezeichnet, welche also für jede Tufosin-Konzentration die prozentuale Menge der im Vergleich zur vorhergegangenen Verdünnungsstufe neu hinzugekommenen hämolytierten Erythrocyten angibt; diese Kurve gibt einen guten Überblick über die quantitative Verteilung der verschiedenen resistenten Erythrocytensorten im Blut (HAMBURGER, LICHTWITZ, SWJATSKAJA, SEYDERHELM, BRIEGER). Von einer jedesmaligen Darstellung der Eichgeraden wurde in den folgenden Abbildungen abgesehen.

Für die Registrierung mehrerer, fortlaufender Resistenzbestimmungen am gleichen Patienten, wie sie bei den meisten unserer Versuche mit vegetativen Reizen nötig waren, bewährte sich uns noch besser eine andere, in loser Anlehnung an SIMMEL, SWJATSKAJA und JUNG gewählte Darstellungsweise; bei ihr wurden die gefundenen einzelnen Hämolysewerte in Form einer schmalen Säule übereinandergezeichnet und die zugehörigen Tufosin-Konzentrationen seitlich neben der Säule vermerkt. Abb. 2 zeigt ein normales Resistenzbild in beiden Darstellungsweisen, der „Kurveform“ und der „Säulenform“, nebeneinander. Durch Verbindung der Querstriche mehrerer solcher Resistenzsäulen, welche gleichen Tufosin-

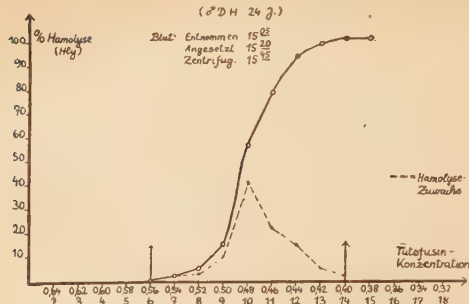
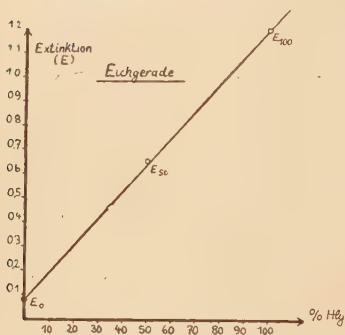


Abb. 1. Beispiel eines normalen Resistenzbildes. (D. H., 24 J.).

Obere Bildhälfte: Endgültige Resistenzkurve (—) mit Hämolysse-Zuwachskurve (----).

Untere Bildhälfte: Zugehörige Eichgerade.



Tutofusinkonz.	E	% Hly
0.56	0.08	0
0.54	0.10	2
0.52	0.13	5
0.50	0.24	15
0.48	0.70	56
0.46	0.94	78
0.44	1.11	93
0.42	1.17	98
0.40	1.19	100
0.38	1.19	100

Eichgerade	
E ₀	0.08 0
E ₅₀	0.65 50
E ₁₀₀	1.19 100

Umrahmte Tabelle rechts unten: Gemessene Extinktionswerte E₀, E₅₀ und E₁₀₀ (zur Gewinnung der Eichgeraden) und Extinktionswerte für die einzelnen Tutofusinkonzentrationen.

Normales Resistenzbild in 2 Darstellungsweisen

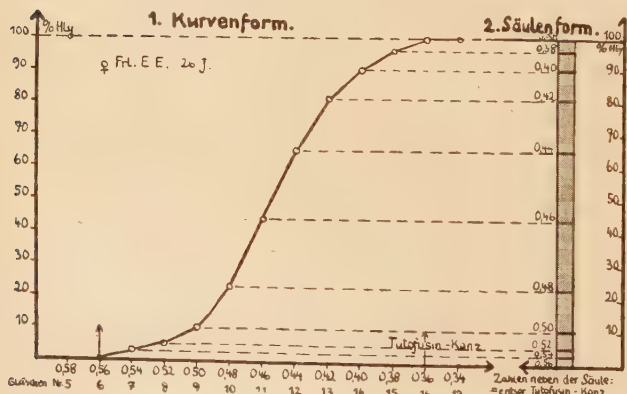


Abb. 2. Normales Resistenzbild in 2 Darstellungsweisen.

(Fr. E. E., 26 J.).

1. Kurvenform.

(Entsprechend der S-förmigen Resistenzkurve in Abb. 1).

2. Säulenform.

(Einzelne Hämolyssewerte -% in einer Säule übereinander gezeichnet, entsprechende Tutofusinkonzentrationen seitlich vermerkt!).

Anmerkung: In den folgenden Zeichnungen sind unwahrscheinliche, aus dem Rahmen fallende Werte, welche offenbar durch Versuchsfehler entstanden sind, mit Fragezeichen versehen! Kurvenverlauf in diesem Bereich gestrichelt, wahrscheinlicher Kurvenverlauf ausgeglichen!

konzentrationen entsprechen, bei derselben Versuchsperson, erhält man waagerechte Kurvenscharen, welche in ihrer Gesamtheit ein sehr anschauliches Bild vom zeitlichen Ablauf der Resistenzschwankungen geben. Dabei muß man sich nur klarmachen, daß eine Senkung der Kurven geringere Hämolysewerte bedeutet, also Steigerung der Resistenz! Umgekehrt sind die Hämolysewerte beim Steigen der Kurven höher, also: Geringere Resistenz! Noch stärkere Grade äußern sich im ersteren Fall im Auftreten neuer Kurvenscharen am oberen Rand des Diagramms, im letzteren Fall solcher am unteren Rande!

Abb. 3 bringt zum Vergleich noch eine Umrechnungstabelle mit den jeder Tutofusin-Konzentration entsprechenden NaCl- und Na₂SO₄-Konzentrationen.

Umrechnungstabelle für entsprechende Konzentrationen von Tutofusin-, NaCl- und Na₂SO₄-Lösungen

Blutisotonische Lösungen: Tutofusin = 1,00; NaCl = 0,9%; Na₂SO₄ × 10 aq. = 3,00%

Gläschen Nr.	isoton.						1	2	3	4	5	6	7	8
Tutofusin	1,00	0,76	0,74	0,72	0,70	0,68	0,66	0,64	0,62	0,60	0,58	0,56	0,54	0,52
‰ NaCl	0,90	0,68	0,67	0,65	0,63	0,61	0,59	0,58	0,56	0,54	0,52	0,50	0,49	0,47
‰ Na ₂ SO ₄	3,00	2,28	2,22	2,16	2,10	2,04	1,98	1,92	1,86	1,80	1,74	1,68	1,62	1,56

Gläschen Nr.	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Tutofusin	0,50	0,48	0,46	0,44	0,42	0,40	0,38	0,36	0,34	0,32	0,30	0,28	0,26	0,24
‰ NaCl	0,45	0,43	0,41	0,40	0,38	0,36	0,34	0,32	0,31	0,29	0,27	0,25	0,23	0,22
‰ Na ₂ SO ₄	1,50	1,44	1,38	1,32	1,26	1,20	1,14	1,08	1,02	0,96	0,90	0,84	0,78	0,72

Abb. 3. Umrechnungstabelle für entsprechende Konzentrationen von Tutofusin-, NaCl- und Na₂SO₄-Lösungen.

Nach dieser Darstellung der methodischen Grundlagen kann ich nun mit der Schilderung der Versuche beginnen:

b) Klinische Einzeluntersuchungen an Kranken mit Fehlsteuerungen im Vegetativen System

Sämtliche eigenen Resistenzuntersuchungen wurden an *Menschen* durchgeführt; dies geschah bewußt — in der Absicht, die bisherigen, zum großen Teil in Tierversuchen gewonnenen Erkenntnisse über das Resistenzverhalten, wie sie vorn ausführlich besprochen wurden, durch Beobachtungen am Menschenblut nachzuprüfen und möglichst zu ergänzen. Es ist ja aus vielen Beispielen der wissenschaftlichen Medizin bekannt, daß Ergebnisse, die im

Tierexperiment gewonnen wurden, nicht ohne weiteres auf die menschlichen Verhältnisse übertragen werden können und daß Schlüsse aus ihnen für die Humanpathologie zumindest nur mit Vorsicht und Kritik gezogen werden können. Das hier aufgeworfene Problem sollte also in erster Linie vom *klinischen* Standpunkt aus angegangen werden!

In Verfolgung dieses Planes wurde zunächst versucht, ob mit klinischen Einzeluntersuchungen an geeigneten Patienten weiterzukommen wäre; ob also Resistenzprüfungen bei Krankheitsbildern mit *Störungen oder Fehlsteuerungen im Vegetativen System* brauchbare Ergebnisse lieferten, aus denen gewisse Regelmäßigkeiten abzuleiten wären. Es wurden also vor allem *sympathico- und vagotonische* Krankheits- oder Zustandsbilder hinsichtlich ihres Resistenzverhaltens geprüft; weiterhin wurden *innersekretorisch Erkrankte* und Patienten mit sicheren oder wahrscheinlichen *zentralnervösen Störungen bzw. Reizen*, vor allem des Zwischenhirns, zur Untersuchung herangezogen.

Dabei wurden allerdings von vornherein keine sehr großen Erwartungen an diese Einzeluntersuchungen geknüpft; denn mehrere Gründe mußten es als unwahrscheinlich erscheinen lassen, aus ihnen deutlich erkennbare Unterschiede, etwa im Sinne eines sympathicotonischen und vagotonischen Resistenzbildes, herauslesen zu können:

Zunächst ließen die im ersten Abschnitt geschilderten, anfangs so entmutigenden Uneinheitlichkeiten und Widersprüche der zahlreichen Literaturbefunde kaum andere Verhältnisse für die eigenen Untersuchungen erwarten. Wenn auch jene in ihren Fragestellungen meist andere Richtungen einschlugen und für unser Problem nur sekundäre Verwendung finden konnten, so sind sie in ihrer Gesamtheit doch zu zahlreich, als daß die nunmehr gezielten eigenen Untersuchungen eine grundsätzlich andere Beantwortung der gestellten Fragen erhoffen lassen konnten.

Hinzu kommen die in neuerer Zeit immer größer werdenden Schwierigkeiten, die sich mit den Begriffen „Vagotonie“ und „Sympathicotonie“ verbinden. Bekanntlich hat man sich schon längst von den ursprünglichen Anschauungen eines strengen Antagonismus zwischen Sympathicus und Parasympathicus, wie sie EPPINGER und HESS in ihrer Vagotonielehre seinerzeit propagierten, entfernen müssen. Der klinischen Beobachtung konnte die Behauptung von Krankheitsbildern mit reinen Erregungszuständen des einen oder des anderen dieser beiden Zügel nicht standhalten. Vor allem v. BERGMANN hat immer wieder scharfe Kritik an dieser Vagotonielehre in ihrer alten Form geübt und nachdrücklich betont, daß „... wir uns von der Wippe des Vagus-Sympathicus-Waagebalkens fortbegeben...“ müssen: „... Ein klinisch fruchtbarer Einteilungsversuch hat sich ganz zu lösen von jenem Dualismus Vagus und Sympathicus, so wichtig er zum Verständnis einer einzelnen Organfunktion ist...“ v. BERGMANN will an Stelle dieser überholten

strengen Trennung der klinischen vegetativen Krankheitsbilder die undifferenziertere Bezeichnung „Vegetativ Stigmatisierte“ gesetzt wissen, worunter er Individuen versteht, welche in beiden Teilsystemen übererregt oder gestört sind. Bei aller Anerkennung dieser Einschränkungen kann man aber wohl doch mit HOFF, STURM u. a. eine ganze Reihe von Krankheitsbildern finden, welche wenigstens zeitweise oder in gewissen Organbezirken ein deutliches Überwiegen der einen oder der anderen Richtung erkennen lassen! Ihre Aufzählung dürfte sich erübrigen, da sie aus der Klinik allgemein bekannt sind; ich erinnere nur an die Gruppe der Hyperthyreosen und der akuten Fieberzustände als Beispiele für sympathicotonische Vorgänge, an die der allergischen und anaphylaktischen Krankheitsbilder als Beispiele für parasymphaticotonische Vorgänge!

Es bestehen also gewisse grundsätzliche Schwierigkeiten, die verschiedenen Krankheitsbilder in jedem Einzelfall klar und mit Sicherheit entweder der sympathicotonischen oder der parasymphaticotonischen Seite zuzuordnen. Dies gilt natürlich erst recht für einzelne Symptome oder Begleiterscheinungen eines Krankheitszustandes. Selbst beim Morbus Basedow, der mit seinem Exophthalmus, dem Glanzaug, der Tachycardie, dem Fingertremor, der Neigung zu Temperaturerhöhungen, der psychischen Erregbarkeit und dem erhöhten Grundumsatz auch heute noch als Prototyp eines sympathischen Erregungszustandes gilt, finden wir bekanntlich regelmäßig Symptome — wie die Neigungen zu dünnflüssigen Schweißsen und zu spastischen Durchfällen —, welche wir als parasymphaticonisch bedingt annehmen müssen! Diese Krankheit wird ja auch von v. BERGMANN als eines der Hauptargumente für seine Forderung, nur von „Vegetativ Stigmatisierten“ zu sprechen, angeführt. Die Entscheidung: was ist durch den Sympathicus, was durch den Parasympathicus bedingt, wird demnach auch bei den etwa gefundenen Resistenzveränderungen im Gefolge derartiger klinischer Krankheitsbilder oft schwer sein. Selbst wenn es uns gelingt, im Experiment einen wirklich isolierten Reiz entweder nur des Sympathicus oder nur des Vagus zu setzen — etwa durch eine Adrenalininjektion in geeigneter Dosierung —, kommen wir nicht viel weiter! Denn schon DRESEL hat uns gelehrt, „...daß jede sympathische Erregung von einer solchen im Parasympathicus gefolgt ist und umgekehrt...“ Der Erregungsausgleich im Vegetativen System erfolgt also in Form von (gedämpften!) Schwingungen, wodurch jedesmal nach einem Erregungsanstoß rasch wieder der Gleichgewichtszustand erreicht werden kann. Diese Schwingungsfähigkeit ist eine der Grundeigenschaften des Vegetativen Systems, das KRAUS einmal als die „Unruh“ des Organismus bezeichnet hat! DANIELOPOLU hat in den letzten Jahren in zahlreichen Versuchen die doppelsinnige Wirkung des Adrenalin (Sympathin) und des Acetylcholin nachgewiesen, die er „amphomimetisch“ genannt hat: „...Adrenalin ruft zunächst ein sympathicomimetisches Phänomen hervor (zelluläre Antwort), welches seinerseits ein parasymphaticomimetisches Phänomen auslöst (kompensatorisch-zelluläre Gegenantwort), das durch Freisetzung von Acetylcholin zustandekommt...“ Für die Acetylcholinwirkung gelten die umgekehrten Verhältnisse. Also auch hier das gleiche Dilemma — ob wir nun die Nutzenwendung auf die osmotische Resistenz oder auf irgendeine andere biologische Größe ziehen: Welche Veränderung ist wirklich primäre Regulationsstö-

rung, welche beruht auf sekundärer kompensatorischer Gegenregulation?

Schließlich müssen wir bedenken, daß wir es bei den in Frage kommenden vegetativen Krankheitsbildern in der Regel mit seit langem bestehenden, mehr oder weniger chronischen Zuständen zu tun haben. Demgegenüber betont aber HOFF, „...daß die Zwangsläufigkeit der gegenseitigen Abhängigkeit der vegetativen Regulationsvorgänge am deutlichsten bei kurzdauernden Verschiebungen des vegetativen Gleichgewichtes erkennbar ist... Bei länger dauernden Abweichungen sind dagegen infolge der in Tätigkeit getretenen Kompensationseinrichtungen keine so klaren Gesetzmäßigkeiten mehr nachweisbar...“ Auch P. VOGEL weist auf die Inkonstanz der vegetativen Symptome — hier in Hinblick auf das Zwischenhirn — hin: „...Bei allmählicher Entwicklung der Krankheitsprozesse zeigen die zentralnervösen Steuerungen des vegetativen Lebens eine ganz außerordentliche Fähigkeit zur Ersatzleistung und zum Ausgleich von Störungen...“ Derartige Kompensationsmaßnahmen des Organismus müssen wir dann auch für die etwaigen primär eingetretenen Resistenzveränderungen bei den chronischen vegetativen Fehlsteuerungen durchaus erwarten.

*

Diese negativen Erwartungen bestätigten sich bei der tatsächlichen Durchführung der Untersuchungen an einzelnen klinischen Krankheitsbildern vollauf. Es wurden zwar hierbei die verschiedensten Resistenzkurven gewonnen, doch ließen sich halbwegs überzeugende Regelmäßigkeiten aus ihnen nicht ableiten. Da diese Untersuchungsreihe also keine wesentlichen Ergebnisse für die Beantwortung des Problems der Resistenzregulation lieferte, kann ich hier auf die Wiedergabe der gewonnenen einzelnen Resistenzkurven verzichten; ein Teil dieser Kurven wird in anderem Zusammenhang in der bereits genannten Dissertation von E. HENATSCH, welche die methodischen Probleme unserer gemeinsamen Resistenzuntersuchungen behandelt, zu finden sein.

Ich begnüge mich hier mit einer in den *Abbildungen 4 und 5* gezeigten zusammenfassenden Darstellung von 15 Krankheitsbildern, welche aus der Gesamtheit der vorgenommenen Resistenzprüfungen als Beispiele ausgewählt wurden. Aus den Abbildungen sind in übersichtlicher Weise die einzelnen zahlenmäßigen Resistenzwerte, wie Minimum- und Maximumresistenz, Resistenzbreite und Gipfel der Hämolyse-Zuwachskurve, abzulesen. Wir finden in dieser Zusammenstellung Vertreter von pathologischen Zuständen aus allen drei Hauptgebieten des Vegetativen Systems:

a) *Vegetatives Nervensystem:*

Fälle 1—4 (vagotonische Krankheitsbilder)

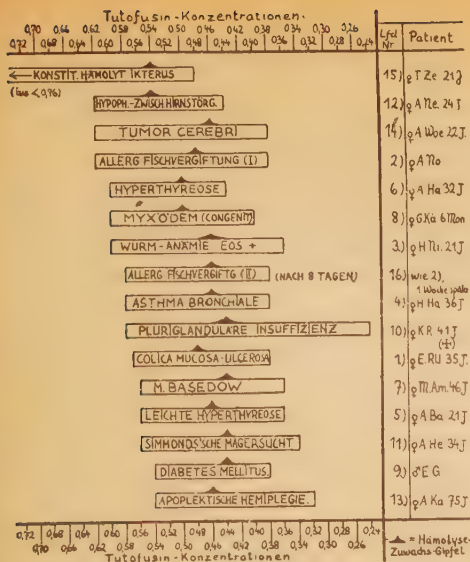
Fälle 5—7 (sympathicotonische Krankheitsbilder)

b) *Vegetativ-endocrines System:*

Fälle 5—11

Aus der Darstellung der *Abb. 4* dürfte deutlich genug hervorgehen, daß hinsichtlich der Resistenzwerte zumindest bei den hier betrachteten wenigen Einzelfällen keinerlei eindeutige Gesetzmäßigkeiten herauszufinden sind. Vor allem erfüllte sich nicht die — allerdings, wie gesagt, von vornherein geringe — Hoffnung, Unterschiede im Resistenzverhalten der sympathicotonischen und der parasympathicotonischen Krankheitsbilder aufdecken zu können. Es sind zwar allergische, also vagotonische, Zustandsbilder mit verhältnismäßig geringer Resistenz vorhanden — wie Fall 2 und 3 —, die den entsprechenden vorn zitierten Literaturbefunden zur Seite gestellt werden könnten, und auch die geringe Resistenzsteigerung bei der allergischen Fischvergiftung nach einer Woche, gleichzeitig mit dem Zurückgehen der Eosinophilie und der sonstigen Symptome, würde sich hierin einfügen; doch finden wir andererseits auch unter den sympathicotonischen Fällen solche mit kaum höherer Resistenz (z. B. Fall 6). Hyperthyreose (Fall 6) und Myxödem (Fall 8), die doch klinisch gewiß in antagonistischem Verhältnis zueinander stehen, haben hier die gleiche Minimumresistenz, während Hyperthyreose (Fall 6) und Morb. Basedow (Fall 7) deutliche Unterschiede sowohl der Minimum- und Maximumresistenz als auch der Resistenzbreite und der Hämolyse-Zuwachsgipfel zeigen. Schließt man sich der verbreiteten Ansicht von der Zuordnung des Pankreas-Inselapparates zum Vagus an, so kann man in seiner Unterfunktion, dem Diabetes mellitus, einen Zustand mit überwiegender Sympathicuswirkung sehen, worüber die Meinungen allerdings noch geteilt sind; dann würde sich unser Fall von Diabetes mellitus (Fall 9) mit seiner verhältnismäßig hohen Resistenz und der ziemlich geringen Resistenzbreite den sympathicotonischen Resistenzbildern mit Neigung zu höheren Werten recht gut zuordnen lassen. Daß bei der dekompensierten diabetischen Azidose, also im Koma, andere Verhältnisse vorliegen, wurde bei der Schilderung der Literaturbefunde ausdrücklich betont; eigene Untersuchungen liegen hierüber nicht vor.

In *Abb. 5* wurden die gleichen Resistenzbilder in derselben Darstellungsweise wie *Abb. 4* nach der Größe der Minimum-Resistenzwerte geordnet, angefangen vom geringsten bis zum höchsten Wert. In dieser Aufstellung könnte man immerhin — wenn auch mit einigem Zwang — feststellen, daß die allergisch-vagischen Krankheitsbilder in der Reihenfolge im allgemeinen *vor* den sympathicotonischen Zuständen stehen (jedoch Ausnahme: Fall 6!), woraus man wiederum auf eine Neigung zu niedrigeren Resistenzwerten bei vagotonischen Vorgängen, zu höheren Werten bei sympathicotonischen Vorgängen schließen könnte; überzeugend sind diese Unterschiede aber keinesfalls!



Resistenzwerte bei klinischen Einzeluntersuchungen (geordnet nach steigenden Min.-Resistenzwerten).

Abb. 5. Dieselben 15 Krankheitsbilder in gleicher Darstellung, geordnet nach steigenden Minimum-Resistenzwerten.

Wichtiger als die bloßen zahlenmäßigen Anfangs- und Endwerte der Resistenz waren uns die Form und der Verlauf der ganzen Resistenzkurve, also das eigentliche *Resistenzbild*, das Auskunft über den Ablauf des *ganzen* Resistenzvorganges gibt! Doch auch hierüber sagten die gewonnenen eigenen Kurven nichts Gesetzmäßiges aus, weshalb hier von ihrer Wiedergabe im einzelnen abgesehen wurde. Wir sahen zwar die verschiedensten Verlaufsformen sowohl der eigentlichen Resistenzkurven als auch der Hämolysezuwachskurven: atypische und bizarre Kurvenformen bei einer Reihe der vegetativ-nervösen oder vegetativ-endocrinen Störungen, offensichtlich *nicht* abhängig von der Schwere der Krankheitssymptome; auf der anderen Seite aber auch Fälle mit sicher schwerwiegenden und ernsthaften vegetativen bzw. endocrinen Fehlsteuerungen, deren Resistenzkurven durchaus den typischen normalen S-förmig geschwungenen Verlauf zeigten.

Wir hatten bei unseren Untersuchungen den Eindruck, daß vielleicht eine gewisse Neigung zu steilerem Verlauf der Kurven, besonders in ihrem mittleren Teil, bei den sympathicotonisch orientierten Krankheitsbildern bestand. Auch einen abgeflachten, auseinandergezogenen Kurventyp bei besonders schwer daniederliegenden, im Allgemeinzustand sehr heruntergekommenen Patienten glaubten wir beobachten zu können. Alle diese Feststellungen sind jedoch viel zu vage oder zu gezwungen, als daß man es wagen könnte, aus ihnen bestimmtere Behauptungen oder gar feste Re-

geln für die Beeinflussung der osmotischen Resistenz durch den Tonus des Vegetativen Systems aufzustellen. Natürlich ist die Zahl von 15 Einzeluntersuchungen viel zu gering, um aus ihnen bindende positive oder negative Schlüsse ziehen zu können! Es liegt mir auch durchaus fern, in den Ergebnissen unserer Untersuchungsreihe einen festen Beweis *gegen* die Möglichkeit eines Vorhandenseins von unterschiedlichen sympathicotonischen und vagotonischen Resistenzbildern zu sehen. Wenn auch die hier besprochenen 15 Fälle nur als *Beispiele* aus der wesentlich größeren Zahl der insgesamt vorgenommenen Resistenzprüfungen herausgegriffen wurden, so soll doch keineswegs behauptet werden, daß der Weg der klinischen Einzeluntersuchungen, der sich in unserem Fall als wenig ergiebig erwiesen hat, unbedingt und von vornherein zur Erfolglosigkeit verurteilt sei; es erscheint mir durchaus als möglich, daß gründlichere weitere Untersuchungen in größerem Rahmen doch noch auch von dieser Seite her brauchbare Ergebnisse für unsere Fragestellung liefern könnten! Grundbedingung hierfür wäre vor allem, derartige Einzeluntersuchungen unter Wahrung möglichst exakter Diagnosestellung in weitaus größerer Zahl, als dies bisher geschehen konnte, durchzuführen. Nur dann könnte man hoffen, statistisch verwertbare Resultate zu erhalten, bei denen vereinzelte irreguläre Abweichungen nicht so störend ins Gewicht fallen würden und Zufallsbefunde leichter als solche erkennbar wären! Man denke nur an das schon oft erwähnte Parallelbeispiel der morphologischen Blutregulation: Das sympathicotonische Blutbild mit myeloischer Tendenz und das vagotonische Blutbild mit lymphatischer oder eosinophiler Tendenz — wie F. HOFF sie postulierte — sind heute allgemein anerkannte Tatsachen; dennoch können wir in Einzelfällen zahlreiche Abweichungen von dieser Regel beobachten, und nur bei einer hinreichend großen Zahl von Einzelbeobachtungen wird sie sich erkennbar herauskristallisieren!

Auf einen methodischen Faktor muß ich noch hinweisen, der möglicherweise vorhandene Unterschiede in den zahlenmäßigen Resistenzwerten (auf welche allerdings weitaus weniger Wert zu legen ist als auf den Verlauf der ganzen Resistenzkurve!) bisweilen verschleiern oder verfälschen könnte: Für die Resistenzprüfungen wurden die handelsüblichen 500-ccm-Ampullen Tutofusin verwendet, die einzeln jeweils für ca. 10—12 Untersuchungen reichen. Es zeigte sich nun, daß die verschiedenen Ampullen doch nicht absolut einheitlich und konstant in ihrem osmotischen Druck waren, sondern daß gewisse — allerdings immer nur geringe — Unterschiede bestanden, wie gleichzeitig angesetzte Kontrolluntersuchungen aus verschiedenen Ampullen hin und wieder ergaben. Das führt natürlich zwangsläufig zu einer entsprechenden sprunghaften Verschiebung der Zahlenwerte für die Min.- und Max.-Resistenz beim Übergang auf eine neue 500-ccm-Ampulle mit etwas anderem osmotischem

Druck ihrer Tufosinlösung. Man müßte also, um ganz exakt zu sein, die klinischen Einzeluntersuchungen in möglichst großer Zahl unter Verwendung einer mit Sicherheit gleichmäßig zusammengesetzten, in ihrem osmotischen Druck also wirklich konstanten blutisotonischen Ausgangslösung wiederholen, um ein endgültiges Urteil darüber zu gewinnen, ob dieser Weg zu brauchbaren Resultaten führen kann oder nicht. Aus Zeitmangel und aus den oben erörterten verschiedenen Überlegungen heraus, welche einen Erfolg in dieser Richtung grundsätzlich als zweifelhaft erscheinen lassen mußten, wurde hiervon in der vorliegenden Arbeit abgesehen.

Bei den im folgenden Abschnitt beschriebenen experimentellen Untersuchungen mit vegetativen Reizen wurde diese Fehlerquelle vermieden, indem hierbei streng darauf geachtet wurde, daß eine Versuchsreihe stets nur mit ein und derselben Tufosin-Ampulle durchgeführt wurde! Die so gewonnenen Resistenzbilder einer Versuchsreihe sind dann auf jeden Fall verläßlich miteinander vergleichbar! Die Zahlenwerte des Kurvenbeginns und -endes interessieren uns im folgenden kaum; nur auf die gegenseitigen Verschiebungen und Veränderungen der Kurven untereinander kommt es uns dabei an!

Zusammengefaßt läßt sich also feststellen: Hinsichtlich der Ergebnisse der klinischen Einzeluntersuchungen müssen wir resignieren: sie haben kaum zu brauchbaren Resultaten geführt. Es liegen hier ähnliche Verhältnisse vor wie bei den mannigfaltigen Befunden der Literatur: Uneinheitlichkeit der Resultate, teils niedrige, teils höhere Resistenzwerte nach beiden Richtungen des vegetativen Nervensystems hin, verschiedenartigste Resistenzbilder ohne feste Ordnung!

Der Weg der klinischen Einzeluntersuchungen hat uns also in der Beantwortung unserer Fragestellung nach der Resistenzbeeinflussung durch das Vegetative System nicht weiterbringen können!

c) Resistenz bei experimentellen vegetativen Reizen

Als wesentlich erfolgreicher erwies sich dagegen der andere Weg, um Auskünfte über die vegetative Resistenzregulation zu erhalten: Die *experimentelle* willkürliche Erzeugung von *vegetativen Reizen* und die wiederholte Kontrolle der osmotischen Resistenz im fortlaufenden Versuch.

Auch hierbei wurde der klinische Standpunkt gewahrt, indem als Versuchsobjekte wieder nur Menschen dienten und solche vegetativen Reize benutzt wurden, die auch klinisch-therapeutisch häufig Verwendung finden. In der Hauptsache handelte es sich hierbei um *zentralnervöse* experimentelle Reize, deren Untersuchung mir um so mehr als angebracht erschien, als die bisherigen Literaturangaben über zentralnervöse Resistenzbeeinflussungen nach unseren anfänglichen Feststellungen äußerst spärlich und unsicher sind! Zudem haben sich derartige Reize in vielen anderen Versuchen über vege-

tative Regulationsvorgänge bestens bewährt und stets aufschlußreiche Ergebnisse erbracht. Man hat ja in den letzten Jahren den zentralnervösen Anteilen des Vegetativen Systems immer steigende Beachtung geschenkt, weil sich die überragende Bedeutung dieser vegetativen Zentralstellen für die mannigfaltigsten Funktionen des Organismus in Gesundheit und Krankheit immer deutlicher erwiesen hat. Gibt es doch erste Fachwissenschaftler, welche ganz ernsthaft die Meinung vertreten, daß die Wurzel *jedes* Krankheitszustandes schlechthin im vegetativen Zentralorgan zu suchen sei (VEIL, STURM), das erst „... den Hebel von der physiologischen auf die pathologische Funktion umstellt...“ (W. H. VEIL).

1. Resistenz bei künstlichem Fieber durch Pyrifer-Injektion

Ich verwandte zunächst zur Erzeugung eines solchen zentralnervösen Reizes das bekannte Fiebermittel „Pyrifer“, das sowohl in der wissenschaftlichen Medizin als auch in der klinischen Therapie als sogenanntes „Umstimmungsmittel“ ausgedehnteste Anwendung gefunden hat. Die Wirkung des durch Injektion dieses Bakterieneiweißes gesetzten „unspezifischen Reizes“ beschränkt sich nicht auf die Erzeugung eines echten zentralen Fiebers, sondern stellt einen tiefgehenden Eingriff in das gesamte vegetative Geschehen des Organismus dar. Besonders F. HOFF hat die Wirkungen des Pyrifer-Reizes immer wieder in zahlreichen Experimenten geprüft und seine Gesetzmäßigkeiten erforscht: er spricht von einer durch die Pyrifer-Injektion ausgelösten „*Vegetativen Gesamtumschaltung*“, bei der sich deutlich zwei Phasen unterscheiden lassen: Eine erste sympathicotonische Phase mit Grundumsatzsteigerung, Temperaturerhöhung, Blutzuckeranstieg, Absinken der Alkalireserve, Senkung des Cholesterinspiegels, azidotischer Stoffwechselrichtung und myeloischer Tendenz des weißen Blutbildes — und eine sich anschließende zweite Phase mit parasymphaticotonischen Zeichen, wie Grundumsatzerniedrigung, Temperaturabfall, Blutzuckersenkung, Anstieg der Alkalireserve, Erhöhung des Cholesterinspiegels, alkalotischer Stoffwechselrichtung und lymphatischer oder eosinophiler Tendenz des weißen Blutbildes.

Dieselben Phasen kann man auch bei den verschiedensten anderen unspezifischen Reizen beobachten, so bei kurzfristigem (akutem) infektiösem Fieber, bei organischen oder traumatischen Hirnläsionen in bestimmten Abschnitten, bei hämorrhagischer Erweichung des Thalamus und sonstigen zerebralen Erkrankungen, nach Luftfüllung der Hirnventrikel, nach Diathermiebestrahlung des Kopfes und nach verschiedenen anderen zentralnervösen Reizen. Gemeinsam ist ihnen allen, daß sie einen „*Stoß ins Vegetative System*“ darstellen.

Die eigenen Versuche haben nun eindeutig gezeigt, daß dieser durch Pyrifer ausgelöste „Stoß ins Vegetative System“ sich tatsächlich auch an der osmotischen Resistenz der Erythrocyten auswirkt! Die im folgenden als Beispiele abgebildeten drei Pyrifer-Versuche lassen dies deutlich erkennen:

Pyrifer-Versuch (1)

19. 4. 44

♀ Fl. Ech. H. 23 J. (Klin. gesund).

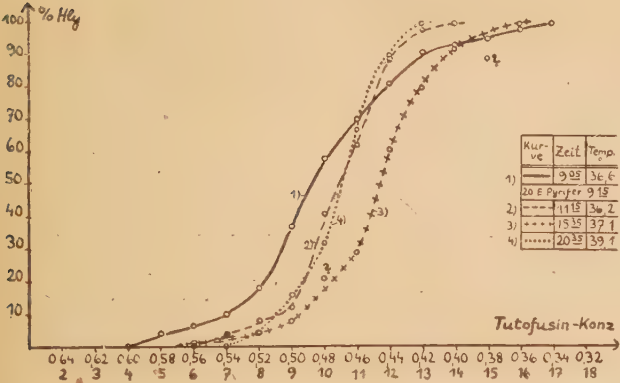
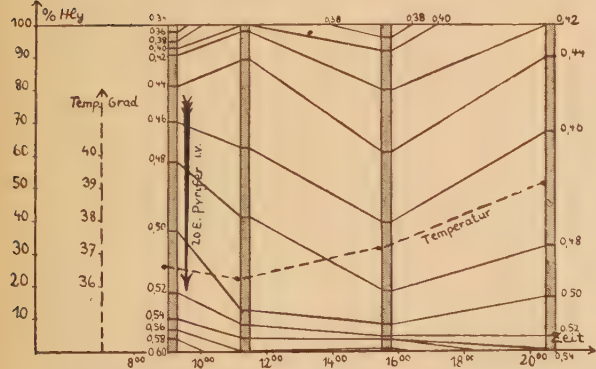


Abb. 6. Pyrifer-Versuch I

Ech. H., 23 J. Klin. gesund. 20 Einh. Pyrifer i. v.

Deutlicher Resistenzanstieg nach der Bakterien-eiweißinjektion, später wieder Rückgang. Dabei Schwankungen der Resistenzbreite.

♀ Fl. Ech. H. 23 J. (Klin. gesund).



19. 4. 44

Abb. 7. Pyrifer-Versuch I

Ech. H., 23 J. Klin. gesund. 20 Einh. Pyrifer iv.

Das Maximum der Resistenz-Erhö-hung geht hier dem Temperatur-anstieg voraus!

Pyrifer-Versuch I:

Ech. H., 23 J., Klin. gesund. 20 Einh. Pyrifer i. v.

Abb. 6: Darstellung in der Kurvenform,

Abb. 7: Darstellung in der Säulenform.

Pyrifer-Versuch (2)

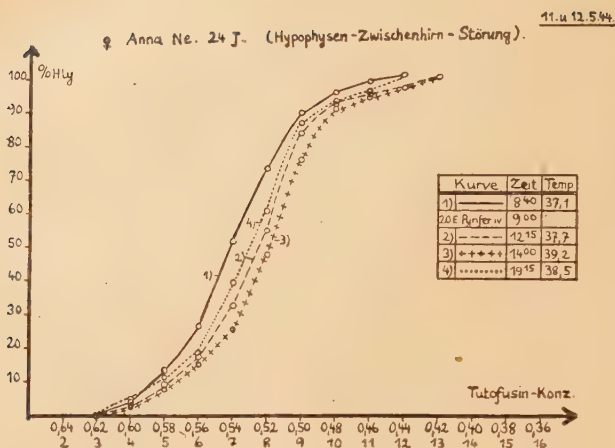


Abb. 8. Pyrifer-Versuch II

Anna Ne., 24 J.
Hypophysen-Zwischenhirnstörung. (Dieselbe Patientin wie in Abb. 15.). 20 E. Pyrifer iv.

Mäßiger Resistenzanstieg nach der Injektion, später beginnender Rückgang.

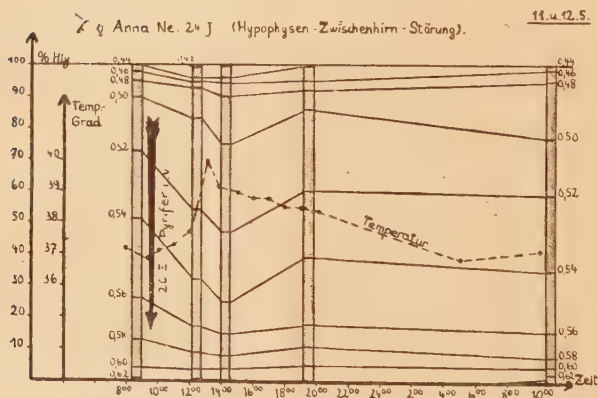


Abb. 9. Pyrifer-Versuch II

Anna Ne., 24 J.
Hypophysen-Zwischenhirnstörung. 20 Einh. Pyrifer iv.

Pyrifer-Versuch II:

Anna Ne., 24 J., Hypophysen-Zwischenhirnstörung (dieselbe Patientin wie in Abb. 15!). 20 Einh. Pyrifer i. v.

Abb. 8: Darstellung in der Kurvenform,

Abb. 9: Darstellung in der Säulenform.

Pyrifer-Versuch (3)

5. u. 6. 12. 44

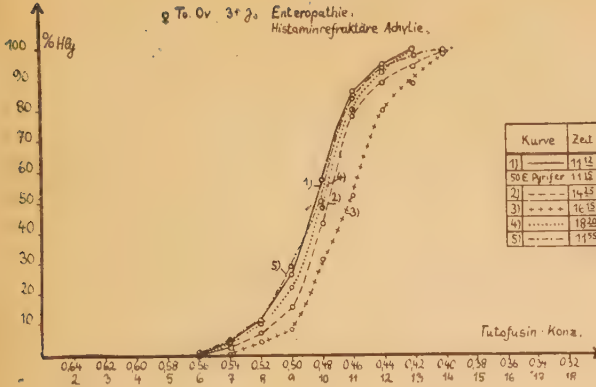


Abb. 10. Pyrifer-Versuch III

To. Ov., 31 J. Enteropathie, histaminrefraktäre Achylie. 50 E. Pyrifer iv.

Mäßiger Resistenzanstieg nach der Injektion, später Rückgang zu den Ausgangswerten.

25. u. 26. 11. 44

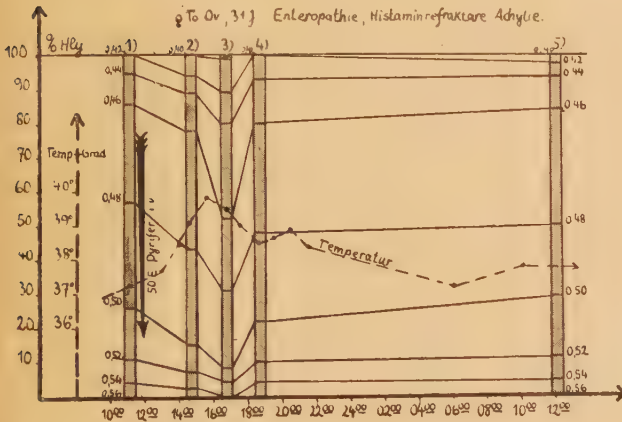


Abb. 11. Pyrifer-Versuch III

To. Ov., 31 J. Enteropathie, histaminrefraktäre Achylie. 50 E. Pyrifer iv.

In allen 3 Versuchen gleichsinnige Ergebnisse: Einige Stunden nach der Pyrifer-Injektion, meist gleichzeitig mit dem Temperaturanstieg, deutliche Resistenzhöhung (ausgedrückt durch das Sinken der waagerechten Kurvenscharen), später rückläufiger Resistenzanstieg.

Pyrifer-Versuch III:

Frau To. Ov., 31 J., Enteropathie, histaminrefraktäre Achylie. 50 Einh. Pyrifer i. v.,

Abb. 10: Darstellung in der Kurvenform,

Abb. 11: Darstellung in der Säulenform.

Die vergleichend hintereinander gebrachten Darstellungen in der Kurven- und in der Säulenform, wie sie im methodischen Kapitel genauer beschrieben worden sind, zeigen zunächst die klare Überlegenheit der letzteren für derartige fortlaufende Resistenzversuche; während bei den S-förmigen Kurven schon wenige einzelne Resistenzbilder die Zeichnung zwangsläufig unübersichtlich machen, weil sie teilweise sehr dicht zusammenfallen und sich überschneiden, zeigen die einzelnen nebeneinandergestellten Resistenzsäulen mit ihren untereinander waagerecht verbundenen Hämolysewerten gleicher Tufusinkonzentrationen klar und übersichtlich das Auf und Ab des Resistenzverhaltens im zeitlichen Ablauf des Versuches! Für die Deutung der Abbildungen erinnere ich daran, daß ein *Sinken* der durch diese Querverbindungen entstandenen waagerechten Kurvenscharen einen *Anstieg* der Resistenz bedeutet, umgekehrt ein *Steigen* dieser Kurvenscharen einem *Abfall* der Resistenz entspricht.

Alle drei Versuche zeigen übereinstimmend einen deutlichen *Anstieg der Resistenz einige Stunden nach der Pyrifер-Injektion*; dieser ist nicht so erheblich, daß er eine stärkere Verschiebung der Minimum- und Maximum-Resistenzwerte bewirkt, sondern äußert sich vielmehr in quantitativen Verschiebungen innerhalb des Resistenzbildes, d. h. also in Verteilungsänderungen der einzelnen Erythrocytenfraktionen mit verschiedener Resistenz — wie dies wiederum gerade in den Säulendarstellungen besonders gut zum Ausdruck kommt. Der Zeitpunkt des maximalen Anstiegs der Resistenz liegt verschieden: Im allgemeinen scheint er mit dem Gipfel des gleichzeitig registrierten Temperaturanstieges zusammenzufallen; im Falle der Abb. 7 geht er jedoch dem Temperaturanstieg voraus, was mir als besonders interessanter Befund erscheint, weil dieses Verhalten den Schluß nahelegt, daß die Temperaturregulation und die Resistenzregulation nicht eng gekoppelt zu sein brauchen, sondern mehr oder weniger unabhängig voneinander erfolgen können! Dem Resistenzanstieg folgt dann regelmäßig ein rückläufiger Abfall, so daß nach etwa 7—10 Stunden im allgemeinen fast wieder die Ausgangswerte der Resistenz erreicht sind.

Die der Resistenzerhöhung folgende Resistenzsenkung geht in den hier gezeigten Fällen nicht über die Ausgangswerte hinaus, so daß bei ihnen die für andere biologische Größen beschriebene typische zweiphasische Reaktion nicht klar zum Ausdruck kommt. Ob dieses etwas abweichende Verhalten der Resistenz nach der Pyrifер-Injektion die Regel ist, maße ich mir nach diesen wenigen ersten, orientierenden Versuchen noch nicht zu entscheiden an. Ich glaube eher, daß bei eingehenderer Nachprüfung, wobei vor allem

die Zahl der fortlaufenden Resistenzkontrollen während des Versuchsablaufes vermehrt werden müßte, der biphasische Charakter auch der Resistenzreaktion doch noch deutlicher zum Ausdruck kommen würde! Er deutet sich in den hier vorliegenden Abbildungen immerhin schon durch den raschen und ziemlich steilen Rückschlag der Resistenz nach ihrem Anstieg an! Es wäre auch zu prüfen, ob nicht kurze Zeit nach der Pyripher-Injektion ein initialer Resistenzabfall einsetzt, dem erst in einigen Stunden die beginnende Resistenzerrhöhung folgt, wie wir dies in ähnlicher Weise auch bei den Reaktionen des weißen Blutbildes auf den Pyripher-Reiz hin bisweilen beobachten können (HOFF). Vor allem die Ergebnisse der später zu besprechenden Elektroschock-Versuche legen den Gedanken an die Möglichkeit eines derartigen Verhaltens der Erythrocytenresistenz auch beim Pyripher-Versuch nahe!

Die gleichzeitige Verfolgung des Temperaturverhaltens hat bei meinen Versuchen ergeben, daß im allgemeinen die Phase der Resistenzerrhöhung ungefähr in die Phase des typischen Pyripher-Fiebers fällt. Da dieser Abschnitt des Reaktionsablaufes nach allen anderen Untersuchungen unter der Wirkung des Sympathicus steht (HOFF), so müssen wir annehmen, *daß die durch Pyripher bedingte Resistenzsteigerung auf einem Sympathicus-Effekt beruht!* Eingehenderes hierüber wird später, nach der Schilderung der übrigen Versuche, zu sagen sein.

Besonders interessant und aufschlußreich erschienen mir nun die im folgenden beschriebenen modifizierten Pyripher-Versuche, bei denen der Bakterieneiweiß-Injektion eine Gabe von Luminal vorausging:

2. Der durch Luminal „gebremste“ Pyripher-Versuch

F. HOFF hat bei seinen Untersuchungen über die zentralnervöse Blutregulation Kaninchen das Halsmark durchschnitten und konnte zeigen, daß dann die sonst regelmäßig nach Pyripher-Injektion beobachtete Leucocytose ausblieb (HOFF und v. LINHARDT). Damit war der zentralnervöse Charakter der Pyripher-Wirkung deutlich erwiesen. Andere Versuche gestatteten, die Lokalisation der blutregulierenden Zentren genauer festzulegen: sie sind im Zwischenhirn, in der Gegend des Tuber cinereum und des Nucleus paraventricularis, zu suchen (A. G. BEER). Für die Erythrocytenregulation gilt ganz das gleiche; so konnte HAYASHIDA zeigen, daß die in der Unterdruckkammer bei Luftverdünnung einsetzende Polyglobulie nach Halsmarkdurchschneidung ebenfalls ausbleibt.

Eine gewisse — wenn auch unvollkommene — klinische Nachbildung dieser Blockierungsversuche des Hirnstamms läßt sich am

Menschen dadurch erreichen, daß man die Funktion des Zwischenhirns durch ein geeignetes Hirnstammnarkoticum ausschaltet bzw. lähmt! Als solches hat man schon vielfach mit gutem Erfolg das *Luminal* angewandt, welches bekanntlich einen wesentlichen Angriffspunkt im Zwischenhirn hat. Die therapeutische Anwendung des *Luminal* bei den verschiedensten vegetativen Erregungszuständen, welche auf dieser Voraussetzung basiert, ist ja allgemein bekannt. Im wissenschaftlichen Versuch erweist sich diese Bremswirkung auf das Zwischenhirn deutlich: So konnte ROSENOW nachweisen (zit. nach LICHTWITZ), daß Narkose mit *Luminal* das Zustandekommen bakterieller Leucocytose hemmt. Von weiteren Beobachtungen greife ich hier nur noch die Versuche von H. E. MEYER heraus, der durch *Luminalgabe* in geeigneter Dosierung sowohl die grundumsatzsteigernde als auch die diuretische Wirkung von zugeführtem Thyroxin unterdrücken bzw. vermindern konnte.

Um die Beweiskette zu schließen, daß die durch *Pyripher* bedingte Resistenzsteigerung tatsächlich — wie auch die anderen bekannten Wirkungen dieses Bakterieneiweißes — vom Zwischenhirn ausgeht, wandelte ich daher den *Pyripher*-Versuch dahin ab, daß ich *vor* der intravenösen Bakterieneiweißinjektion eine genügende Dosis *Luminal* gab und den Eintritt ihrer Wirkung abwartete, ehe der eigentliche Resistenzversuch begonnen wurde. Dann mußten die Resistenzsteigerungen nach der Injektion ausbleiben oder zumindest abgeschwächt verlaufen, wenn sie wirklich auf einem zentralen Zwischenhirnreiz beruhten! — Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse:

Pyripher-Versuch, gebremst mit Luminal (I):

Otto K., 49 J. Fieberhafter Coli-Infekt d. Harnwege.
0,2 g *Luminal-Na* subc. Nach 1 Std. 50 E. *Pyripher* i. v.

Abb. 12: Darstellung in der Säulenform.

Pyripher-Versuch, gebremst mit Luminal (II):

Ernst W., 49 J.
0,4 g *Luminal-Na* subc. Nach 1 Std. 50 E. *Pyripher* i. v.

Abb. 13: Darstellung in der Säulenform.

Auf eine Darstellung der Versuche in der Kurvenform wurde hier verzichtet, da die einzelnen Kurven nahezu völlig zusammenfallen!

Pyrifer-Versuche, gebremst mit Luminal (Resistenzbilder in der Säulenform)

Die Versuche zeigen, daß die sonst erfolgende Resistenzerhöhung nach Pyrifer-Injektion durch eine Zwischenhirnwirkung bedingt sein muß, da sie durch das am Zwischenhirn angreifende Luminal gebremst werden kann.

Pyrifer-Versuch, gebremst mit Luminal (1)

♂ Otto K. 49 J. Fieberhafter Coli Infekt des Harnwege

25. u. 26. 11. 44

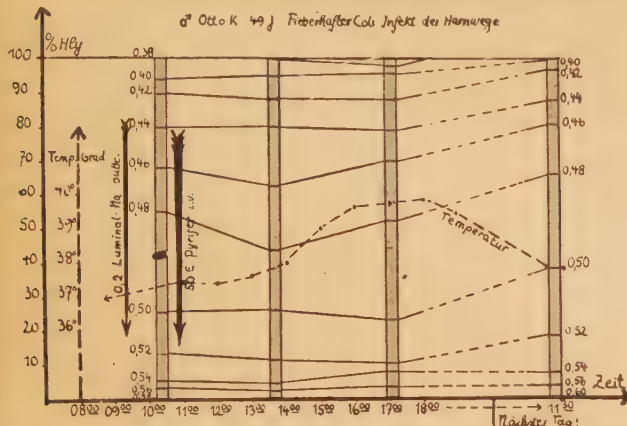


Abb. 12:
Versuch I: Otto K.,
49 J. Fieberhafter
Coli-Infekt der
Harnwege.

0,2 g Luminal-Na
subc. Nach 1 Std.
50 E. Pyrifer iv.

Nur geringfügige
Schwankungen
des Resistenzver-
haltens während
der Luminalwir-
kung, im allge-
meinen innerhalb
der Versuchsfeh-
ler liegend. Tem-
peraturreaktion
kaum beeinflusst.

Bremsung der Resistenz-Reaktion, keine Beeinflussung der Temperatur-Reaktion!

Pyrifer-Versuch, gebremst mit Luminal (2)

♂ Ernst W., 49 J.

14. 12. 44

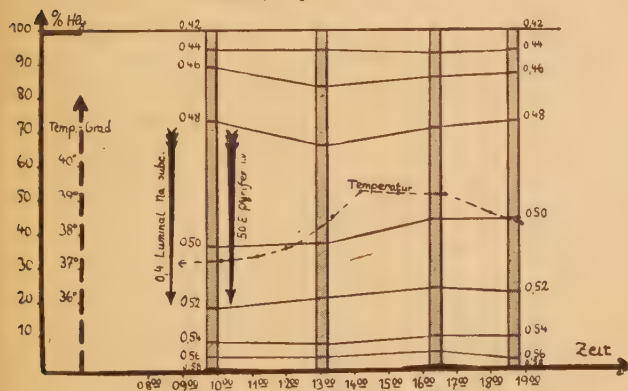


Abb. 13:
Versuch II: Ernst
W., 49 J. 0,4 g Lu-
minal-Na subc.
Nach 1 Std. 50 E.
Pyrifer iv.

Gleichsinniges
Versuchsergebnis:
Nur unwesent-
liche Resistenz-
schwankungen
unter der Lumi-
nalwirkung. Tem-
peraturanstieg
etwas geringer.

Die Resultate entsprechen durchaus den Erwartungen: Wir sehen, daß die waagerechten Kurvenscharen nur unwesentliche, jedenfalls geringfügige Schwankungen durchmachen, daß also die sonst so ausgeprägten Resistenzveränderungen hier kaum über den

Rahmen der Versuchsfehler hinausgehen. Eine geringfügige Resistenzhöhung deutet sich höchstens in der schwachen Senkung der mittleren Kurvenwerte bei der zweiten Säule an, doch ist auch hier nicht zu entscheiden, ob es sich nicht um einen zufälligen Versuchsfehler handelt. Dagegen verläuft die Temperatur-Reaktion fast unbeeinflusst — vielleicht ein wenig verzögert und nicht ganz so stark ausgeprägt wie ohne vorherige Luminalgabe, in ihrem grundsätzlichen Charakter aber unverändert! Im zweiten Versuch, bei dem die Dosierung des Luminal-Na verstärkt wurde, beginnt sich allerdings die Bremswirkung auch schon an der Temperaturkurve etwas auszuwirken, was sich an ihrem verhältnismäßig abgeflachten Verlauf und an der weniger deutlichen Ausprägung eines Temperaturgipfels bemerkbar macht. Interessant ist auch, daß im Versuch I bei der Resistenzkontrolle am nächstfolgenden Tag eine geringe Resistenzhöhung gegenüber dem Vortage festzustellen ist; es scheint nunmehr, nach Abklingen der Luminal-Wirkung, der immer noch etwas resistenzsteigernde Effekt des Pyrifer schwach durchzuschlagen!

Dieser durch Luminal „gebremste“ Pyrifer-Versuch erscheint mir gerade wegen seines „negativen“ Ergebnisses in zweifacher Hinsicht als besonders interessant und aufschlußreich: Einmal zeigt er, daß die sonst nach Pyrifer-Injektion regelmäßig beobachtete Resistenzsteigerung tatsächlich vom Zwischenhirn aus beeinflußt sein muß, da sie durch das am Zwischenhirn angreifende Luminal unterdrückt wird. Den naheliegenden Gedanken, hiernach auch für die Resistenzregulation in diesem Hirngebiet ein gesondertes übergeordnetes Zentrum anzunehmen, welches sich dann in die große Zahl der sonstigen im Hirnstamm gelegenen Zentren einreihen würde, möchte ich allerdings bewußt vermeiden — wenn auch nicht unbedingt abweisen! Man steht ja heute allgemein einer übertrieben lokalisatorischen Auffassung der Zentrenlehre, wie sie lange Zeit vorherrschend war, sehr skeptisch und vielfach ausgesprochen ablehnend gegenüber.

Zum anderen sprechen das verschiedenartige Verhalten der Temperatur, welche kaum beeinflusst vom Luminal fast ihre übliche Fieberhöhe erreicht, und der Resistenz, welche bis auf unbedeutende Schwankungen unverändert bleibt, zumindest dafür, daß die zentralen Regulationen beider Funktionen getrennt und unabhängig erfolgen können, daß also beide offenbar nicht identisch sind. Ich wies schon darauf hin, daß wir den Befund des ersten Pyrifer-Versuches, bei dem die Resistenzsteigerung dem Temperaturanstieg vorausging, in der gleichen Richtung deuten können. Es hat den Anschein, als ob die Resistenzsteuerung empfindlicher ist als die Wärmeregulation: sie spricht einerseits eher an, sie wird andererseits durch ein Zwischenhirnnarkoticum eher gebremst als jene!

Vielleicht sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von W. GOSSE an der Danziger Medizinischen Klinik von einigem Interesse. Er verfolgte die quantitativen und qualitativen Thrombocyten-Reaktionen bei Pyriferkuren und Überwärmungsbädern und fand, daß die in der Regel zu beobachtende anfängliche Thrombopenie und spätere Thrombocytose nach dem Pyrifere-Reiz auch dann in gleicher Weise erfolgte, wenn er das entstehende Fieber medikamentös (durch Saridontabletten) senkte; die thrombocytäre Reaktion verlief gleichartig, ob das Fieber durch Medikamente unterdrückt wurde oder ob es unbeeinflusst ablief.

Natürlich haben derartige Einzelbeobachtungen, wie sie hier beschrieben wurden, noch keine endgültige Beweiskraft für die Richtigkeit der geäußerten Annahmen. Diese sind auch mehr als Hinweise gedacht, in welcher Richtung eine weitere systematische Nachprüfung notwendig und lohnenswert wäre! Es ist bei der Mannigfaltigkeit des Themas im Rahmen einer Dissertation unmöglich, jede der vielen auftauchenden Einzelfragen in genügend zahlreichen Versuchsreihen systematisch zu verfolgen!

3. Resistenz im experimentellen Malaria-Fieberanfall

Nach den Ergebnissen der Pyrifere-Versuche lag es nahe, das Verhalten der Erythrocytenresistenz auch bei echten pathologischen Fieberzuständen erneut zu prüfen. Wir haben ja im Literatur-Kapitel von zahlreichen derartigen Untersuchungen gehört, die zwar uneinheitliche Befunde erbrachten, aber doch vielfach Resistenzsteigerungen bei fieberhaften Zuständen feststellen konnten.

Auch für solche Untersuchungen gilt das früher Gesagte: Besonders geeignet hierzu sind die kurzen, *akuten* Temperatursteigerungen, wie wir sie z. B. in ausgeprägter Weise bei den sogenannten „zyklischen Infektionskrankheiten“ (HOFF) vorfinden; dagegen erweisen sich die chronischen Infektionen mit langdauernden kontinuierlichen Fieberzuständen als weniger geeignet.

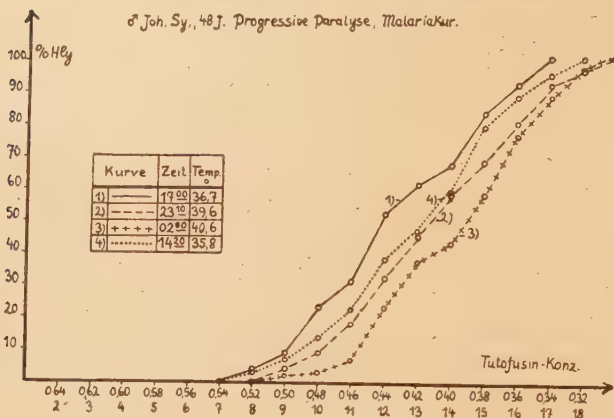
Besonders günstige Verhältnisse bieten die regelmäßigen krisenartigen Fieberschübe bei *Malaria*, die aus diesen Gründen auch schon oft für Untersuchungen über die morphologische Blutregulation herangezogen wurden (HOFF u. a.). Auch das Resistenzverhalten bei Malaria ist wiederholt geprüft worden, worüber vorn ebenfalls berichtet worden ist.

Mit den eigenen Untersuchungen auf diesem Gebiet war kaum begonnen worden, als die bekannten kriegsbedingten äußeren Gründe zu ihrem vorzeitigen Abbruch zwangen. Trotzdem scheint es mir angebracht, wenigstens zwei Beispiele von Impfmalaria bei Progressiver Paralyse, deren Resistenzbilder während eines Fieber-

anfalls mehrmals aufgenommen wurden, zu bringen. Die diesbezüglichen Untersuchungen konnten in der Psychiatrischen Klinik der ehemaligen Medizinischen Akademie Danzig mit freundlicher Erlaubnis ihres Leiters, Herrn Prof. Dr. KAUFFMANN, durchgeführt werden:

Resistenz im experimentellen Malaria-Fieberanfall

Resistenz während Malariafieber (1)



Malaria-Versuch I:

Joh. Sy., 48 J.
Progressive
Paralyse.
Malaria-Kur.

Abb. 14:
Darstellung in
der Kurven-
form.

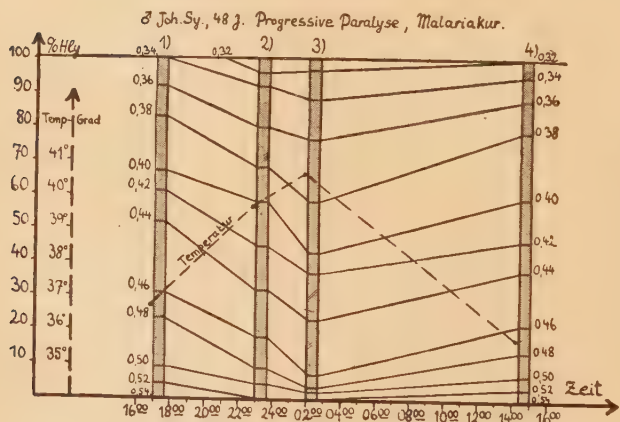


Abb. 15:
Darstellung in der
Säulenform.

Resistenzhöhung
auf der Höhe des
Fiebers.
In der Kurvendar-
stellung fällt die
atypische Form der
einzelnen Resi-
stenzkurven auf,
welche kaum noch
die S-förmige Ge-
stalt haben, sondern
flachschräg treppen-
förmig hinauf-
ziehen.

Resistenz während Malariafieber (I):

Joh. Sy., 48 J. Progress. Paralyse, Malariakur.

Abb. 14: Darstellung in der Kurvenform,

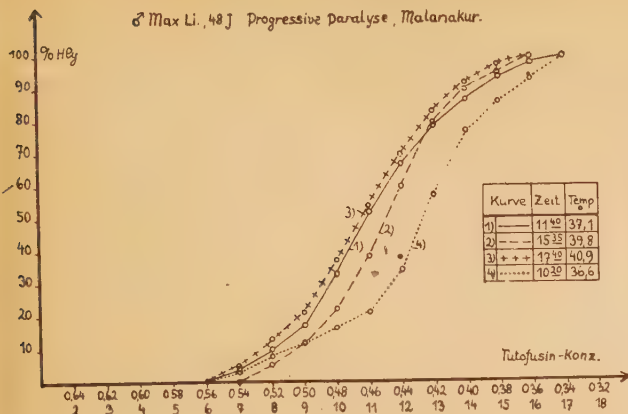
Abb. 15: Darstellung in der Säulenform.

Resistenz im experimentellen Malaria-Fieberanfall

Resistenz während Malariafieber (2)

22. u. 23. 12. 44

♂ Max Li., 48 J. Progressive Paralyse, Malariakur.



Malaria-Versuch II:

Max Li., 48 J. Progressive Paralyse. Malaria-Kur.

Abb. 16: Darstellung in der Kurvenform

22. u. 23. 12. 44

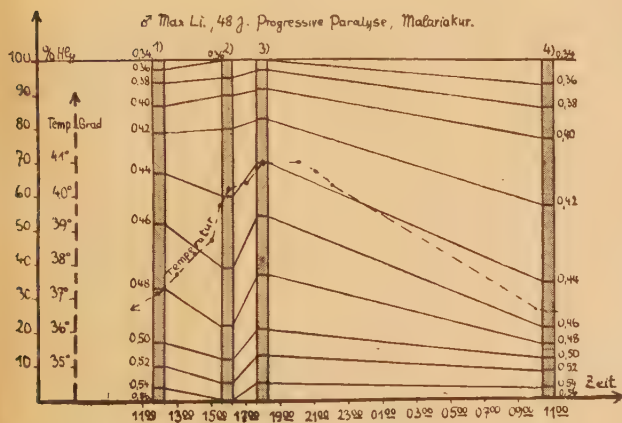


Abb. 17: Darstellung in der Säulenform.

Gleichfalls Resistenzanstieg während des Temperaturanstieges; der Gipfel der Resistenzhöhung wird jedoch vor dem Maximum des Fiebers erreicht, während auf der Fieberhöhe bereits ausgeprägter Resistenz-Rückschlag zu verzeichnen ist. Biphasischer Verlauf der Resistenz-Reaktion! Am nächsten Vormittag, in Intervall, erneuter Resistenzanstieg!

Resistenz während Malariafieber (II):

Max Li., 48 J. Progress. Paralyse, Malariakur.

Abb. 16: Darstellung in der Kurvenform,

Abb. 17: Darstellung in der Säulenform.

Beide Versuche weisen — wie erwartet — eine Resistenz~~erhö-~~*hung* im Verlauf des Fieberanfalls auf, deren Gipfel allerdings verschieden liegt. Beide zeigen in ihrem Kurvenverlauf gewisse Besonderheiten, auf die hier allerdings nur aufmerksam gemacht werden soll, ohne auf Deutungsversuche einzugehen; hierfür müßten erst die Ergebnisse weiterer Kontrolluntersuchungen abgewartet werden:

Bei Versuch I fällt in der Kurvendarstellung die atypische, kaum noch S-förmige Gestalt der einzelnen Resistenzkurven auf, welche flach-schräg treppenförmig bis zur 100prozentigen Hämolyse hinaufziehen. Versuch II zeigt einen deutlichen biphasischen Verlauf der Resistenzreaktion (siehe Säulendarstellung!), wie wir ihn vorhin, bei der Besprechung der Pyrifer-Versuche, vermuteten; merkwürdig ist dabei, daß der Resistenzrückschlag der zweiten Phase noch in die Zeit des Temperaturanstiegs fällt und ausgeprägt in Erscheinung tritt, ehe das Malariafieber seinen Gipfel erreicht hat! Auch die erneute Resistenzsteigerung am nächsten Vormittag, im fieberfreien Intervall, spricht dafür, daß hier noch kompliziertere Verhältnisse vorliegen, als ein einfacher zentralnervöser Erregungszustand während der Zeit des Fieberanfalls. Auf ein Zusammentreffen mehrerer resistenzwirksamer Faktoren bei der Malaria (Resistenzerniedrigung durch periphere Zellschädigung, später Erhöhung bei der Regeneration der zerfallenen Erythrocyten) weisen ja auch SIMMEL und MUNZEL bei der Schilderung ihrer Versuche hin!

4. Resistenz im Elektroschock-Versuch

Nachdem diese Versuche mit experimentellem Fieber eine deutliche und regelmäßige Reaktion der osmotischen Erythrocytenresistenz ergeben hatten, suchte ich nach anderen zentralnervösen Reizen, um auch bei ihnen das Verhalten der Resistenz zu prüfen.

Naheliegend war es, hierfür die bei der Erforschung der morphologischen Blutregulation vielbenutzte *Encephalographie* (Luftfüllung der Hirnventrikel) zu verwenden. Diese Untersuchungen waren auch geplant und sollen zu gegebener Zeit unbedingt nachgeholt werden; doch ergab sich in der Beobachtungszeit leider keine Gelegenheit, die unter den Kriegsverhältnissen an den Danziger Kliniken nur noch verhältnismäßig selten durchgeführten Encephalographien mit Resistenzkontrollen zu verbinden.

Inzwischen stieß ich auf eine andere, meines Erachtens noch weitaus bessere Möglichkeit: den *Elektroschock*, wie er in der modernen Behandlung der Schizophrenie auch an der Danziger Psychiatrischen Klinik ausgedehnte Anwendung fand. In ihm fand ich

einen ausgezeichnet wirksamen zentralnervös-vegetativen Reiz, der im gesamten vegetativen Gebiet tiefgreifende und deutlich nachweisbare Veränderungen regelmäßig bewirkt.

Die Einführung des Elektroschocks in die Therapie der Psychiatrie ist erst verhältnismäßig jüngeren Datums und erfolgte 1937 durch CERLETTI. Man versteht unter ihm bekanntlich die Durchleitung eines kurzdauernden niederfrequenten Wechselstromes durch das Zentralnervensystem, wodurch ein epileptischer Anfall künstlich ausgelöst wird. Zur Anwendung gelangen — nach HOLZER — Spannungen um 100 Volt, Ströme von etwa 300 mA, Stromflußzeiten von 0,1—1,5 sec. und Frequenzen von meist 50 Hz an. Der ausgelöste Krampfanfall erfüllt alle Kriterien eines *echten epileptischen Anfalls* und verläuft wie dieser in drei typischen Phasen (initiale Erregbarkeitssteigerung — erloschene Erregbarkeit mit motorischer Ruhe — periodisch ablaufende starke Erregbarkeitssteigerung [HOLZER]). Im klinischen Bild setzt mit der sofortigen Bewußtlosigkeit ein tonischer Krampf der gesamten Körpermuskulatur mit starkem Beugekrampf der Extremitäten (Hampelmannstellung) ein. Ihm folgt nach einigen Sekunden ein tonischer Streckkrampf, dem sich eine klonische Phase anschließt. Nach einzelnen klonischen Nachzuckungen löst sich der Anfall schließlicb.

Man hat den epileptischen Anfall als „Gewitter im Vegetativen System“ (L. R. MÜLLER) bezeichnet, wozu die mannigfaltig zu beobachtenden vegetativen Störungen durchaus Berechtigung geben; ich nenne nur mit L. R. MÜLLER: Pupillenstarre, Blässe, spätere Cyanose der Gesichtshaut, Speichelfluß, Schweißausbruch, Harn- und Samenabgang, postepileptisches Fieber und schließlich der Übergang des epileptischen Anfalls in einen tiefen Schlafzustand. G. SPECHT meint, daß die hierher gehörenden Symptome ja mit Händen zu greifen seien! Über genauere Festlegungen des vegetativen Reizcharakters beim epileptischen Anfall ist man sich noch nicht ganz einig: Nach F. FRISCH ist „... das wesentliche am epileptischen Leiden ein labiler Konstitutionstypus der Steuerungsfaktoren (aus der Sphäre der KRAUS'schen Tiefenperson), die erst dann zur Epilepsie führen, wenn sie ein konditioneller Hirnreiz trifft“ (zit. nach G. SPECHT). ICKERT sieht im genuin-epileptischen Krankheitsgeschehen einen parasympathicotonischen Zustand, doch ist der Streit der Meinungen hierüber noch nicht abgeschlossen. Vielleicht verlieren bei solchen zentralnervösen Störungen die Unterscheidungen in sympathicotonische und vagotonische Vorgänge überhaupt ihre Bedeutung; denn nach KRAUS und DRESEL schichten sich die vegetativen cerebralen Zentren in verschiedene

Stockwerke, von denen in den höheren die Einstellung auf einen bestimmten „Spiegel“, also einen *gemeinsamen* Grundtonus, erfolgt (Striatum und hypothalamische Kerngebiete), während die Differenzierung in Vagus- und Sympathicusanteil erst auf der niedrigeren Stufe, im vegetativen Oblongatakern, erfolgt! Auch de CRINIS betont, daß bei den vegetativen Zentren im Mittel- und Zwischenhirn in ihrer Wirkung die sympathischen Anteile nicht mehr scharf abzugrenzen sind. — Wie dem auch sei, fest steht jedenfalls, daß der epileptische Krampfanfall einen tiefgehenden Eingriff in das gesamte vegetative Geschehen darstellt!

Bei der Wesensgleichheit des Elektroschock-Krampfes mit dem epileptischen Anfall müssen wir das schon oben genannte Wort vom „Gewitter im Vegetativen System“ auch für diesen gelten lassen. In der Tat finden sich bei ihm alle die eben genannten funktionellen vegetativen Regulationsstörungen ebenfalls sehr oft, wenn nicht regelmäßig! Eine Reihe von Beobachtungen spricht dafür, daß die unmittelbare Wirkung des Elektroschocks zunächst einem *sympathicotonischen* Reizeffekt gleichkommt. C. SCHNEIDER nennt als Belege hierfür z. B. „... Blutbild, Adrenalinausschüttung, Ionenverschiebungen, Ejakulation bei den Männern, Erektion der Mamillen bei den Frauen, Ausbleiben solcher Erscheinungen nach Durchschneidung des Halssympathicus...“. Blutzuckeranstieg unmittelbar nach dem Schock, mit rückläufigem Absinken bis zum Anfangswert oder noch tiefer nach etwa 3 Stunden, stellte P. BARANOWSKI fest. HILDEBRANDT fand einen mächtigen Anstieg der Gehirndurchblutung im Elektroschock ebenso wie im Cardiazolkrampf.

Soviel möge zur Charakterisierung des Elektroschocks und seiner Wirkungen genügen. Bei den eigenen Schockversuchen in der ehemaligen Danziger Psychiatrischen Klinik bestätigte sich der oben allgemein geschilderte Ablauf des Krampfanfalls in allen wesentlichen Zügen. Untersucht wurde das Verhalten der osmotischen Resistenz bei schizophrenen Patienten der Klinik, die im Rahmen einer Krampfkur unter den üblichen technischen Bedingungen geschockt wurden.

Die folgenden Abbildungen geben das Verhalten der Erythrocytenresistenz bei insgesamt 4 Elektroschock-Versuchen wieder:

Elektroschock-Versuch (1):

Alois Pa. Frische Schizophrenie.

Abb. 18: Darstellung in der Kurven- und Säulenform.

Elektroschock-Versuch (2):

Hugo Re., 37 J. Schizophrenie, Recidivschub.

Abb. 19: Darstellung in der Kurvenform,

Abb. 20: Darstellung in der Säulenform.

Elektroschock-Versuch (3):

A. Sta. (männl.) Alte Schizophrenie.

Abb. 21: Darstellung in der Kurvenform,

Abb. 22: Darstellung in der Säulenform.

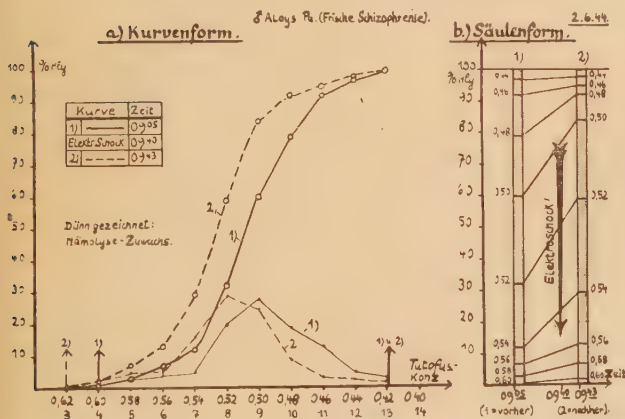
Elektroschock-Versuch (4):

Frieda Le., 30 J. Frische Schizophrenie.

Abb. 23: Darstellung in der Kurvenform,

Abb. 24: Darstellung in der Säulenform.

Resistenz im Elektroschock-Versuch



Versuch 1:

Alois Pa., Frische Schizophrenie.

Abb. 18:

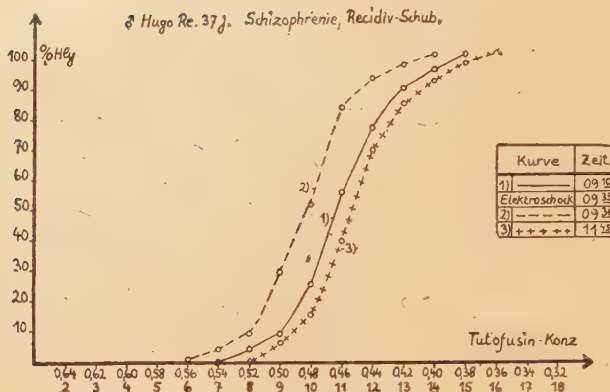
Darstellung in der Kurven- und Säulenform.

Registrierung der Resistenz nur vor und unmittelbar nach dem Schock. Deutliche Resistenzabfall sofort nach den ausgelösten Krampf! Keine wesentliche Veränderung des Kurvencharakters.

Abb. 18 zeigt zunächst das Ergebnis eines ersten orientierenden Versuches: Registriert wurde die Resistenz unmittelbar vor und sofort nach dem Schock (sobald das Nachlassen der klonischen Krämpfe die intravenöse Blutentnahme ermöglichte!). Es ergab sich ein deutliches Zurückgehen der Resistenz nach dem Schock. Der Kurvencharakter hat sich kaum verändert, die beiden Kurven vor und nach dem Schock erscheinen im wesentlichen nur parallelverschoben; der resistenzsenkende Faktor scheint sich demnach an allen Blutkörperchen ziemlich gleichmäßig auszuwirken.

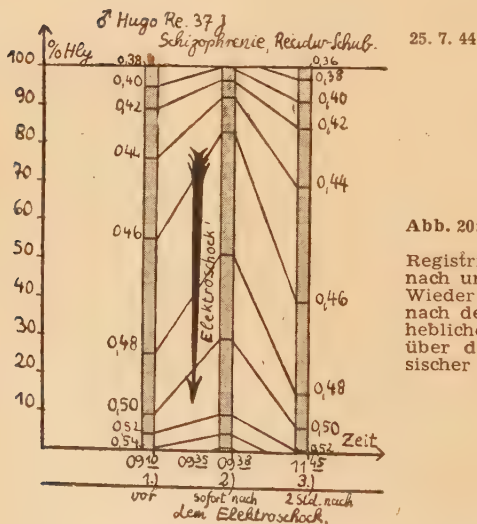
Elektroschock-Versuch (2)

25. 7. 44



Versuch 2:
Hugo Re., 37 J.
Schizophrenie,
Recidivschub.

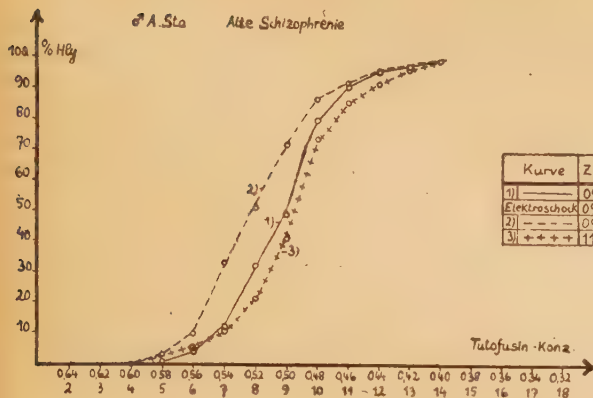
Abb. 11:
Darstellung in der
Kurvenform.



Resistenz im Elektroschock-Versuch

Elektroschock-Versuch (3)

10. 10. 44



Versuch 3:
A. Sta. (männl.)
Alte Schizophrenie.

Abb. 21:
Darstellung in der Kurvenform.

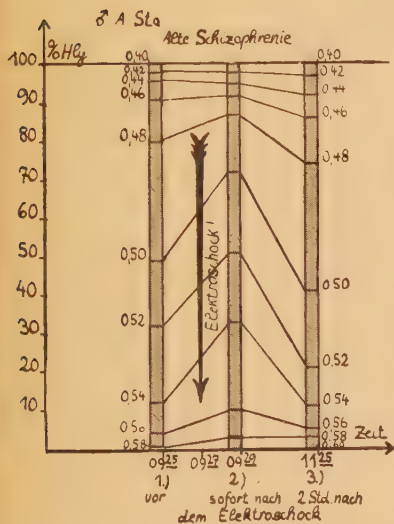
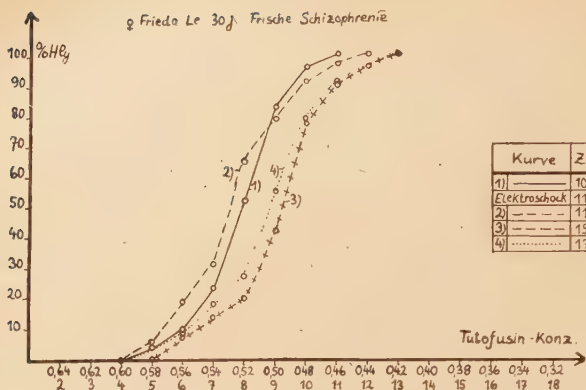


Abb. 22: Darstellung in der Säulenform.

Prinzipiell gleichartige Verhältnisse wie in Versuch 2. Absinken der Resistenz sofort nach dem Schock, nach 2 Std. deutlicher Resistenzanstieg!

Elektroschock-Versuch (4)

27. 11. 44



Versuch 4:
Frieda Le., 30 J.
Frische Schizophrenie.

Abb. 23:
Darstellung in der Kurvenform.

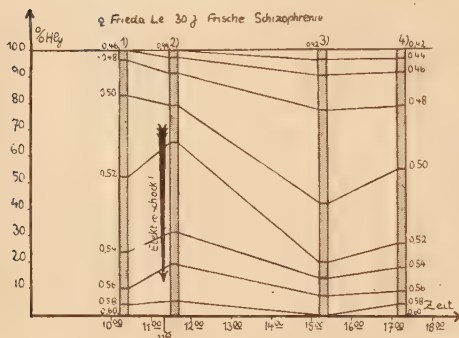


Abb. 24:
Darstellung in der Säulenform.

Resistenzkontrollen über einen längeren Zeitraum hin. Ausgesprochener biphasischer Verlauf der Resistenz-Reaktion! Der Resistenzanstieg in der 2. Phase ist hier nach etwa 4 Std. noch größer.

Daß der einfache Schluß aus diesem Befund, der Elektroschock bewirke nur eine Resistenzabnahme, verfrüht wäre, sehen wir aus den drei übrigen Versuchen: Zwar findet sich jedesmal in grundsätzlich gleicher Weise die *anfängliche Resistenzabnahme unmittelbar nach dem Schock*; doch folgt dieser ebenso regelmäßig eine gegenläufige *Steigerung der Resistenz nach zwei bis vier Stunden*! Besonders im letzten der hier gezeigten Versuche kommt der *biphasische Ablauf der auf den Schock hin einsetzenden Resistenz-Reaktion* deutlich zum Ausdruck, da hier die Resistenzschwankungen über einen etwas längeren Zeitraum hin verfolgt wurden. Wesentliche qualitative Unterschiede im Verlauf der einzelnen Versuche bestehen nicht, nur im quantitativen Ausmaß der Resistenzveränderungen finden sich natürlich individuelle Verschiedenheiten.

Ich halte diese Elektroschock-Versuche für die wichtigsten der ganzen Arbeit. In ihnen wird meines Wissens erstmalig das Verhalten der osmotischen Erythrocyten-Resistenz auf diesen Reiz hin untersucht, wie überhaupt der Elektroschock als zentralnervöser Reiz für experimentelle Fragestellungen über vegetative Regulationsvorgänge bisher verhältnismäßig wenig Verwendung gefunden hat!

Erst nach Abschluß der hier beschriebenen Versuche wurde mir eine neuere Arbeit von F. HOFF zugänglich, in der auch er den Elektroschock für seine ausgedehnten experimentellen Untersuchungen über die „Vegetative Regulation“ eingespannt hat! Nach seinen vorläufigen diesbezüglichen Mitteilungen bestätigen sich auch für diesen Reiz die von ihm früher aufgedeckten zwei Phasen der „Vegetativen Gesamtschaltung“, welche für alle auf das Vegetative System wirkenden Reize charakteristisch sind! Insbesondere fand sich ein in den wesentlichen Zügen völlig analoges Verhalten der morphologischen Blutbildveränderungen, verglichen mit den bekannten Reaktionsabläufen der Pyrifer-, Encephalographie- und sonstigen zentralnervösen Reizversuche. Im einzelnen wurde unmittelbar nach dem Krampf ein starker Lymphocytenanstieg beobachtet, dem nach etwa zweieinhalb bis drei Stunden das Maximum des Lymphocytenabfalls folgte; zur gleichen Zeit war der Gipfel der Neutrophilie erreicht. Die Gegenphase setzte nach etwa neun Stunden ein.

Verbinden wir diese Befunde mit den eigenen Beobachtungen bezüglich des Resistenzverhaltens, so finden wir, daß die registrierte Resistenzsteigerung zusammenfällt mit der Phase der maximalen Neutrophilie, die wir nach HOFF also als *sympathicotonisch* bedingt annehmen müssen! Das paßt zusammen mit den oben beschriebenen Resistenzsteigerungen bei den Pyrifer-Versuchen, die wir ebenfalls als einen Sympathicuseffekt angesprochen hatten. Schwierigkeiten ergeben sich aber, wenn wir dann den anfänglichen Resistenzabfall einfach als gegenläufigen vagotonischen Vorgang deuten wollten: denn hierzu stehen die vorhin angeführten gewichtigen Belege für die *unmittelbare* Sympathicuswirkung des Elektroschocks in Widerspruch!

Auch von dieser Seite her stoßen wir also auf die alte Schwierigkeit: Einmal scheint der Sympathicus einen Resistenzabfall zu bewirken, vom anderen Gesichtspunkt aus scheint er gerade im Gegenteil die Resistenz zu erhöhen!

Vielleicht können die späteren abschließenden theoretischen Überlegungen einen Ausweg aus diesem nun schon mehrfach betonten Gegensatz, der sich sowohl bei der Besprechung der Literaturbefunde als auch bei den eigenen Versuchen ergab, zeigen.

5. Resistenz bei kaltem und warmem Hautreiz

Zum Abschluß dieses Kapitels über Resistenzveränderungen bei experimentellen vegetativen Reizen seien — gewissermaßen nur noch am Rande vermerkt — noch einige Einzelbeobachtungen angeführt, welche sich auf periphere Hautreize durch kalte und warme Bäder beziehen.

Auch diese Untersuchungen sollten zu einer regelrechten Versuchsreihe ausgebaut werden und blieben bisher leider im Beginn stecken. Nur der Vollständigkeit halber und als Hinweis auf die geplanten späteren Erweiterungen sei daher wenigstens ein derartiger Versuch im folgenden abgebildet:

Resistenz bei kaltem und warmem Hautreiz:

Selbstversuch: Erst kaltes, nach 5 Min. warmes Brausebad.

Abb. 25: Darstellung in der Kurvenform,

Abb. 26: Darstellung in der Säulenform.

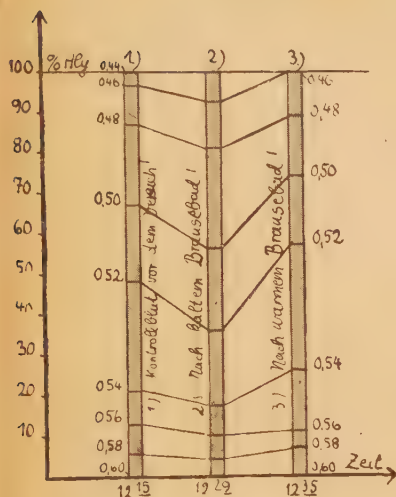
Ausgegangen wurde bei diesen Versuchen von den bekannten Feststellungen, daß *kalte Bäder in ihren Fernwirkungen einem Sympathicusreiz, warme Bäder dagegen einem Parasympathicusreiz entsprechen* (R. STAHL, F. HOFF, W. HOLZER). Daß äußere, die Haut treffende Reize auf dem Wege cutosensibler Leitungsbahnen den Tonus des Vegetativen Systems nicht unerheblich beeinflussen können, wurde lange Zeit nicht genügend berücksichtigt und hat sich gerade in der neueren Forschung auf dem Gebiet der Physikalischen Medizin immer eindringlicher erwiesen. Bekannt ist eine solche Beeinflussung einzelner ganz bestimmter vegetativer Organe von den ihnen entsprechenden HEAD'schen Zonen aus, die man ja als „Kraftfelder der inneren Organe“ und als „Fühlfelder“ dieser Organe auf die Körperoberfläche bezeichnet hat (de CRINIS).

Es war also von wohlbegründetem Interesse, zu prüfen, ob auch die Resistenz der Erythrocyten in ihrer Eigenschaft als vegetative Funktion durch Reize auf die Körperoberfläche beeinflussbar wäre.

Die aus den Abbildungen ersichtliche tatsächliche — allerdings geringe — Verschiebung der Resistenz nach kaltem und warmem Brausebad bedarf — wie gesagt — erst noch der Bestätigung durch weitere Kontrollversuche und soll uns hier nicht dazu verleiten, uns mit voreiligen Schlüssen in irgendeiner Richtung festzulegen. Der hier gezeigte Befund würde zur Mehrzahl der frü-

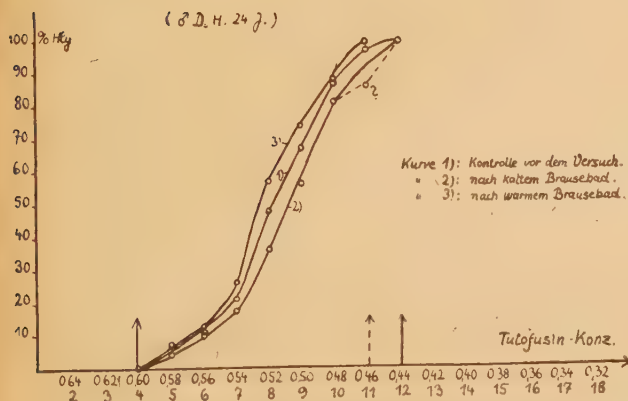
Resistenz bei kaltem und warmem Hautreiz

30. 9. 44 (D. H., 24 J.)



Selbstversuch: Erst kaltes, nach 5 Min. warmes Brausebad. (D. H., 24 J.). Resistenzkontrollen vor dem Versuch, nach dem kalten und nach dem warmen Bad.

Abb. 25: Darstellung in der Säulenform.



30. 9. 44

Abb. 26: Darstellung in der Kurvenform.

Geringe Verschiebungen der Resistenz nach den Bädern: Leichte Resistenzsteigerung nach kaltem Brausebad (Sympathicusreiz), leichter Resistenzabfall nach warmem Brausebad (Parasympathicusreiz).

heren Ergebnisse in Einklang stehen: Resistenzsteigerung durch den Sympathicus (kaltes Bad!), Resistenzsenkung durch den Vagus (warmes Bad!). Ein Versuch mit kalten und warmen *Teilbädern* (Armbädern) ergab keine verwertbaren Unterschiede der Resistenz für das Venenblut des rechten (kaltes Armbad) und des linken Armes (warmes Armbad). Ein anderer Kontrollversuch, bei dem statt der Brausebäder kalte und warme *Wannenbäder* verwendet wurden, um den eventuell störenden mechanischen Reiz der aufprallenden Wasserstrahlen auszuschalten, zeitigte eher gegenteilige Ergebnisse, doch konnten die erhaltenen Resistenzbilder bisher nicht exakt quantitativ ausgewertet werden. Ich betone also noch einmal, daß nähere Aufklärungen über diese gewiß interessante Teilfrage erst durch weitere einschlägige Untersuchungen gewonnen werden können!

d) Resistenz und vegetativ-endocrines System

In den weiteren Rahmen unseres Themas gehört schließlich die Feststellung, ob und wie weit Resistenzbeeinflussungen durch das *hormonale System* möglich sind.

Wir wissen, daß humorale Faktoren, insbesondere das gesamte endocrine System, einen sehr wesentlichen Anteil am Funktionszustand des Vegetativen Systems haben. Erst die Hormone schließen den Kreis des Vegetativen Systems (de CRINIS), nur durch das Zusammenarbeiten von vegetativem Nervensystem und von endocrinem System werden die verschiedenen Organfunktionen zu einem geordneten Ganzen zusammengefaßt, wird die „Einheit des Organismus“ gewahrt (GREVING).

Gerade die jüngste Forschung hat humoral-hormonale Gesichtspunkte für den *gesamten* Wirkungsmechanismus des Vegetativen Systems wieder sehr stark in den Vordergrund des Interesses gerückt: Aufbauend auf den früheren Erkenntnissen über das Zustandekommen der Steuerwirkung der Herznerven durch Vermittlung humoraler Stoffe — Vagus- und Akzeleranzstoff — (LOEWY) kam man immer mehr zu der Überzeugung, daß alle Wirkungen der vegetativen Nerven schlechthin durch die Freisetzung solcher neurohormonaler Stoffe an ihren Endigungen zustandekämen. Bekanntlich hat sich hierfür als „Vagusstoff“ das Acetylcholin erwiesen, während man den „Sympathicusstoff“ in einem adrenalinähnlichen Körper zu suchen hat. Neueste histologische Untersuchungen scheinen nun auch das anatomische Substrat dieser Annahmen gefunden zu haben: STÖHR entdeckte das „nervöse Terminalreticulum“, jenes Netz der feinsten Verzwei-

gungen des vegetativen Nervensystems, das *alle* Zellen umspinnt und in dem sich sympathische und parasympathische Fasern nicht mehr trennen lassen; er spricht von einem sich in diesem Gebiet abspielenden „neurohormonalen Komplexmechanismus“ (zit. nach OEHME, V. H. VEIL, F. HOFF). SUNDER-PLASSMANN fand über das ganze vegetative Nervensystem verteilt Zellen — eben in diesem Gebiet des Terminalreticulums! —, welche Zeichen einer Kolloidabsonderung, einer Sekretbildung, aufwiesen und von ihm daher „*neurohormonale Zellen*“ genannt wurden. Damit wäre den vegetativ-nervösen Zellen eine eigene drüsige Funktion zuzuschreiben (zit. nach de CRINIS), und mit GAUSS kann man von einem *nervös-vegetativen Sekretionssystem* sprechen!

In diesem Zusammenhang verweise ich auch auf die Untersuchungen von A. G. BEER und K. BÖHM an Parabiose-Tieren, welche den überzeugenden Nachweis dafür lieferten, daß auch in die vegetative Blutregulation humorale Wirkstoffe eingeschaltet sein müssen!

Es soll hier nicht weiter auf diese komplizierten Fragen eingegangen werden; jedenfalls zeigen diese wenigen Ausführungen wohl deutlich genug, wie stark die Rolle der humoralen und hormonalen Faktoren gegenwärtig wieder im Vordergrund der Erforschung des Vegetativen Systems steht und wie kompliziert die hier angedeuteten Beziehungen offenbar sind!

*

So wird auch die Erforschung der Beziehungen zwischen endocrinem System und osmotischer Erythrocytenresistenz einen derart umfangreichen Fragenkomplex im Rahmen unseres Gesamtthemas darstellen, daß er reichlich Stoff für eine eigene ausführliche Arbeit liefern würde! Was in der speziellen Literatur über „Osmotische Resistenz“ an Beiträgen hierzu bisher zu finden ist, wurde vorn beschrieben. Hier soll zum Abschluß der Schilderung eigener Untersuchungen wenigstens ein Beitrag auch zu diesem großen Teilgebiet unseres Problems geliefert werden, nämlich einige Untersuchungen über die

Resistenz während der Menstruation

Die Natur liefert uns im Genitalzyklus der Frau ein unübertreffliches „physiologisches Experiment“ auf dem Gebiet des hormonalen Systems, das schon nach den verschiedensten Richtungen hin von der wissenschaftlichen Medizin gründlich durchforscht worden ist und immer wieder neue wertvolle Aufschlüsse vermit-

telt hat. Es ist klar, daß die Beziehungen dieser rhythmischen Schwankungen des endocrinen Systems zum übrigen Vegetativen System wiederholt Gegenstand eingehender Untersuchungen gewesen sind. Unter Weglassung von Einzelheiten sei von den diesbezüglichen Ergebnissen hier hervorgehoben, daß man im allgemeinen *in der eigentlichen Menstruationsphase — also während der Blutungsdauer — einen vagotonischen Vorgang gesehen hat* (MARYAN FRANKE u. a.), während *das Praemenstruum ein Zeitabschnitt mit azidotischer Stoffwechselrichtung ist*, also unter der Herrschaft des *Sympathicus* steht (F. HOFF, L. DETRE, G. MELICHER u. BATES, u. a.). Hierzu passen im wesentlichen sowohl die Stoffwechseluntersuchungen als auch die humoral-chemischen und vor allem die morphologischen Blutbefunde, wenn sie auch nicht restlos frei von Widersprüchen sind.

Die vorn mitgeteilten wenigen Befunde aus der Literatur über das Verhalten der osmotischen Resistenz während der Menstruation haben diese Frage in keiner Weise genügend klären können, zumal sie zum Teil mit mangelhafter Methodik erhoben wurden. Es erschien daher durchaus als berechtigt, diesen Punkt in eigenen Untersuchungen erneut anzugehen und durch die Anwendung der verfeinerten methodischen Grundlagen zu versuchen, auch hierüber vielleicht mehr Klarheit zu gewinnen. Auch bei diesen letzten Versuchen muß die gleiche Einschränkung wie früher vorausgeschickt werden: daß sie infolge der kriegsbedingten zeitlichen Beschränkung über ein gewisses Anfangsstadium nicht hinauskommen konnten, daß auch sie daher mehr als Hinweise denn als endgültige Befunde zu werten sind. Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse der Resistenzkontrollen bei drei verschiedenen menstruierenden Frauen:

Resistenz während der Menstruation (I):

- | | |
|----------------------------|----------------------|
| 1. Frau H. Bie., 35 J. | } Abb. 27: |
| Mäßig starke Menstruation. | |
| 2. Frl. E. E., 26 J. | } Darstellung in der |
| Schwache Menstruation. | |

Resistenz während der Menstruation (II):

3. Frl. B. H., 21 J. Klin. gesund.
Mittelstarke Menstruation.
Abb. 28: Darstellung in der Säulenform.

Resistenz während der Menstruation

I. Versuchspersonen 1 und 2:

1. Frau H. Bie., 35 J. Mäßig starke Menstruation. Resistenzkontrollen am 1., 3. und 6. Tag der Blutung.
2. Frl. E. E., 26 J. Schwache Menstruation, 3 Tage lang. Resistenzkontrollen bis 1 Tag nach Blutungsende täglich, außerdem am 6. Tag nach der Menstruation.

Resistenz während der Menstruation (I)

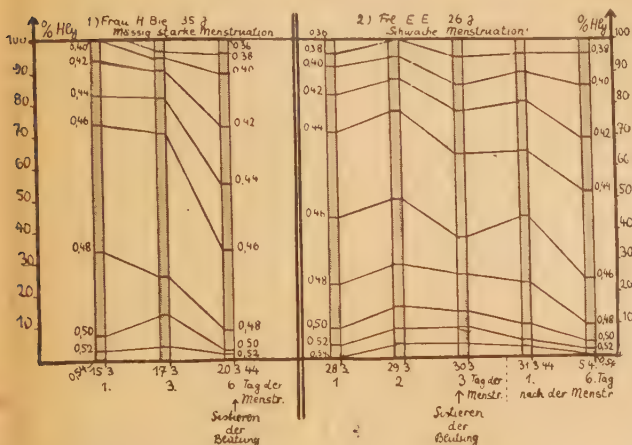
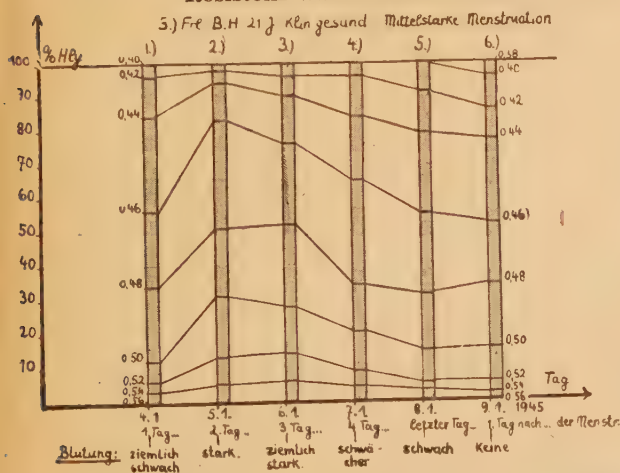


Abb. 27:
Darstellung in der Säulenform.

II. Versuchsperson 3:

Frl. B. H., 21 J. Klin. gesund. Resistenzkontrollen täglich bis 1 Tag nach Blutungsende.

Resistenz während der Menstruation (II)



4. — 9. 1. 45

Abb. 28:
Darstellung in der Säulenform.

In allen 3 Fällen Absinken der Resistenz gleich nach Beginn der Blutung, später erneutes Ansteigen der Resistenz. Dieser spätere Resistenzanstieg erreicht bei den 3 Fällen ein verschiedenes Ausmaß und tritt zu verschiedenen Zeitpunkten in Erscheinung.

Während bei der ersten Patientin nur 3 Stichproben am 1., 3. und 6. Tag vorgenommen wurden, erfolgte bei den beiden an-

deren die Resistenzkontrolle täglich während der ganzen Blutungszeit. Unterschiede bestanden insofern, als es sich bei Fall 2 um eine ausnahmsweise kurze und schwache Blutung handelte (Regel sonst immer stark und sehr schmerzhaft), bei Fall 3 um eine normale, mittelstarke Blutung bei einem regelmäßig menstruierenden Mädchen.

Gemeinsam ist diesen Befunden offenbar: ein Absinken der Resistenz gleich nach Beginn der Blutung (2. Tag fehlt bei Fall 1!), danach erneutes Ansteigen der Resistenz. Während diese spätere Resistenzerhöhung in den beiden ersten Fällen über die Anfangswerte hinausgeht, im Fall 2 sogar mehrere Tage nach Beendigung der Blutung noch weitergegangen ist, zeigt Fall 3 nach dem Ende der Blutung ein Resistenzbild, das fast den Anfangswerten entspricht und über diese jedenfalls nur wenig hinausgegangen ist.

Im übrigen geht schon aus diesen drei Beispielen hervor, daß im Verhalten der Resistenz während der Menstruation große Unterschiede individueller Art zu bestehen scheinen. Das mahnt natürlich wiederum dazu, die Versuche in wesentlich größerer Zahl weiterzuführen und auszubauen, ehe endgültige Schlüsse aus ihren Ergebnissen gezogen werden können. Vor allem wird es nötig sein, die Schwankungen der Resistenz über den *ganzen* vierwöchentlichen Zyklus der Frau hin zu verfolgen, und nicht nur während der eigentlichen Blutungsphase, die ja nur ein kurzer, nach außen hin besonders prägnanter Abschnitt dieses Zyklus' ist! Die Zeiten der stärksten Hormonwirkungen (Follikelhormonphase, Corpus-luteumhormonphase), auf die es uns doch eigentlich in erster Linie hier ankommen müßte, liegen bekanntlich gerade außerhalb der Menstruationstage! Hierauf müßte also in Zukunft mehr als bisher geachtet werden.

Es muß auch darauf aufmerksam gemacht werden, daß die beobachteten Resistenzveränderungen während und nach der Menstruation — auch wenn sie in Kontrollversuchen regelmäßig bestätigt werden sollten — durchaus noch nicht sicher eine Auswirkung genital-endocriner Faktoren auf die Resistenz beweisen. Die hier gemachten Beobachtungen entsprechen im wesentlichen auffallend weitgehend den Verhältnissen bei akuten Blutverlusten, wie sie früher beschrieben wurden: Anfängliche Resistenzabnahme, in der Regenerationsphase gegenteilige Resistenzsteigerung! Damit wird die viel einfachere Erklärung nahegelegt, daß die Resistenzbefunde bei der Menstruation lediglich durch den physiologischen Blutverlust bedingt sind!

Ob beide genannten Faktoren zusammen oder einer von ihnen allein auf die Erythrocytenresistenz einzuwirken vermögen, wird Gegenstand zukünftiger Nachforschungen sein müssen.

III. Kritik und Auswertung des eigenen und fremden Beobachtungsmaterials

In den bisherigen beiden Hauptabschnitten dieser Arbeit sind die zahlreichen verwertbaren Befunde fremder Autoren und die Resultate der eigenen Untersuchungen geschildert worden. Es erhebt sich nunmehr die Frage: Welche Schlüsse lassen sich aus diesem reichen Beobachtungsmaterial ziehen, welche Folgerungen können wir aus den beschriebenen Tatsachen ableiten und wie lassen sie sich erklären? Wir stehen vor der wichtigen Aufgabe, über die bloße Aufzählung der eigenen und fremden Befunde hinaus diese jetzt miteinander zu verknüpfen, kritisch zu prüfen und abzuwägen, um auf diese Weise die endgültige Beantwortung der im Thema gestellten Frage zu erreichen. Die in der experimentellen Praxis gewonnenen Ergebnisse müssen gewissermaßen noch *theoretisch* unterbaut und befestigt werden. Wenn es mit solchen theoretischen Überlegungen dann noch gelingt, einige scheinbare Widersprüche der früheren Befunde zu lösen und diese oder jene aufgetauchte Schwierigkeit bei der Deutung mancher Ergebnisse zu klären, wenn sie uns gar auf manchen Wegen über unser engeres Problem hinaus weiterführen und neue Fragestellungen aufzeigen können, — dann kann dies nur für den Wert solcher theoretischer Ableitungen und Vorstellungen sprechen!

Dies soll — unter Wahrung der immer wieder betonten notwendigen Kritik und Zurückhaltung und unter bewußter Vermeidung der Überschätzung einzelner Untersuchungsergebnisse — im folgenden versucht werden:

a) *Das tatsächliche Vorhandensein einer vegetativen Resistenzregulation*

Eines geht aus den vorangegangenen Ausführungen wohl eindeutig genug hervor:

Was reine Überlegungen fordern mußten, als wir die osmotische Resistenz als Ausdruck vegetativer Funktionen der Erythrocyten auffaßten — was durch die mannigfaltigen Befunde und Hinweise aus der Fachliteratur in hohem Maße als wahrscheinlich gelten mußte, aber noch unklar und in vielen Einzelfragen voller Widersprüche —, das erfuhr durch die eigenen Untersuchungen seine Bestätigung:

Es besteht tatsächlich eine wohlfunktionierende vegetative Regulation der osmotischen Erythrocytenresistenz!

Diese Regulation erfüllt alle Kriterien, welche wir von den übrigen großen vegetativen Steuerungseinrichtungen des Organismus kennen: Sie hält normalerweise die osmotische Resistenz innerhalb enger Grenzen auf einem konstanten Niveau, sie setzt prompt ein, wenn irgendwelche Reize das Vegetative System zu erschüttern vermögen, und es beteiligen sich an ihr alle uns bekannten Hauptglieder dieses Systems. Außer den Angaben anderer Autoren finden wir hierfür Belege in den eigenen Untersuchungen, zumindest hinsichtlich der drei wichtigsten Komponenten des Vegetativen Systems: Vegetatives Nervensystem, nervöses Zentralorgan und endocrines System.

Wir können also die eingangs zitierte HEILMEYER'sche Feststellung, von welcher diese Arbeit ihren Ausgang nahm, daß die osmotische Resistenz auch vegetativ-nervös gesteuert sei, nicht nur bestätigen, sondern darüber hinaus erweitern: Nicht nur das vegetative Nervensystem, sondern das *gesamte Vegetative System mit seinen vielen Gliedern greift in diese Steuerung ein!*

Fassen wir noch einmal gedrängt zusammen, welche Beweise für eine vegetative Resistenzregulation die *eigenen* Untersuchungen ergeben haben, wobei hier die Ergebnisse der weniger wichtigen, mehr an der Peripherie unseres Themas liegenden Versuche fortgelassen sein mögen:

1. Nach Bakterieneiweißinjektion (Pyrifer) erfolgt innerhalb einiger Stunden eine deutliche Resistenzsteigerung, der eine spätere Phase mit Resistenzrückgang folgt.

Die Resistenzsteigerung fällt im allgemeinen, aber nicht immer, in die Phase des Temperaturanstiegs.

Sie beruht — wie die anderen Wirkungen des Pyrifer — auf einem zentralnervös ausgelösten Sympathicusreiz.

2. Das Zwischenhirnnarkotikum „Luminal“ bremst in geeigneter Dosierung diese typische Pyrifer-Reaktion der osmotischen Erythrocytenresistenz.

Damit ist erwiesen, daß die durch Pyrifer bewirkte Resistenzsteigerung vom Zwischenhirn ausgeht.

Die Temperatur-Reaktion nach Pyrifer wird durch Luminal erheblich weniger beeinflußt als die Resistenz-Reaktion.

Beide Regulationen scheinen nicht eng miteinander gekoppelt zu sein.

Die Resistenzregulation scheint empfindlicher zu sein als die Temperaturregulation, d. h. sie scheint eher anzusprechen und eher abgebremst werden zu können.

3. Während des Fieberanfalls bei Malaria erfolgt ebenfalls ein Resistenzanstieg, der offenbar auf ähnliche Ursachen zurückgeht, wie beim Pyrifer-Fieber.

Größere individuelle Unterschiede im Verlauf der Resistenzkurven und im zeitlichen Auftreten der Resistenzveränderungen sprechen dafür, daß beim Malariafieber kompliziertere Verhältnisse vorliegen als beim einfachen experimentellen Fieber.

4. Beim Elektroschockversuch erfolgt unmittelbar nach dem Krampf ein deutlicher Resistenzabfall, dem nach einigen Stunden regelmäßig eine über die Anfangswerte hinausgehende Resistenzsteigerung folgt.

Die Resistenzreaktion nach dem Elektroschock hat demnach typisch biphasischen Verlauf.

5. Pyrifer-Injektion, Malaria-Anfall und Elektroschock sind zentralnervöse Reize von gleichem Grundcharakter: Sie bewirken sämtlich einen „Stoß ins Vegetative System“, dem eine „Vegetative Gesamtumschaltung“ folgt.

Daher sind die bei ihnen beobachteten Resistenzveränderungen aufzufassen als Folgen zentralnervöser vegetativer Reize.

6. Der Sympathicus scheint nach den Ergebnissen der Pyrifer- und Malaria-Versuche eine Resistenzsteigerung zu bewirken.

Jedoch ist auch die unmittelbar nach dem Elektroschock einsetzende Phase, welche mit deutlicher Resistenzabnahme verbunden ist, mit großer Wahrscheinlichkeit als sympathicotonisch anzunehmen.

Demnach scheint eine Sympathicuserregung sowohl resistenzsenkend als auch resistenzsteigernd wirken zu können.

*

b) Theorie der doppelten Resistenzbeeinflussung durch das Vegetative System

Mit dieser letzten Feststellung sind wir wieder bei der alten Schwierigkeit angelangt, welche uns durch die gesamte Arbeit immer wieder begleitet hat:

Wir fanden sie in ihrer krassesten Form ausgeprägt bei der Schilderung der Literaturbefunde. Wir erinnern uns, daß sich deren anfängliches Durcheinander schließlich in zwei große Gruppen ordnen ließ, die jedoch in scharfem Gegensatz zueinander

standen: In der einen bewirkte der Sympathicus eine Resistenzabnahme, der Parasympathicus eine Resistenzserhöhung, in der anderen verhielt es sich gerade umgekehrt.

Wir erlebten dann bei den eigenen klinischen Einzeluntersuchungen ähnliche ungeordnete und zum Teil widerspruchsvolle Verhältnisse hinsichtlich der gewonnenen Resistenzbilder, so daß wir trotz mancher interessanter Einzelbefunde auf diesem Wege mit der Lösung unseres Problems nicht weiterkommen konnten.

Und nun legen auch die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen mit vegetativen Reizen den Schluß nahe: Der Sympathicus scheint einmal resistenzsteigernd, ein anderes Mal resistenzsenkend wirken zu können!

Ich glaube, daß folgende Überlegungen eine Lösung dieses Widerspruches bringen können:

Wir müssen noch einmal auf die beiden Gruppen, in welche wir das fremde Beobachtungsmaterial geordnet hatten, zurückkommen: Es fällt auf, daß die eine — vorn an erster Stelle genannte — sich fast ausschließlich aus solchen Vorgängen und Reizen zusammensetzt, welche *direkte humoral-chemische Veränderungen* des Blutes bewirken, meist im Sinne einer Azidose oder Alkalose! Bei ihnen also ruft der Sympathicus eine Azidose der Blutflüssigkeit hervor, auf welche die in ihr schwimmenden Blutzellen mit einer *Resistenzabnahme* reagieren! Für die parasympathische Alkalose gilt Umgekehrtes!

Dagegen weist die Mehrzahl der Befunde in der zweiten Gruppe als gemeinsamen Faktor eine Mitbeteiligung des *morphologischen Blutbildes*, d. h. also eine Reaktion der *Knochenmarksfunktion*, auf, bzw. kann nach unseren klinischen Kenntnissen mit einer solchen verbunden sein! Es wurde schon vorn auf die Wichtigkeit dieses Faktors hingewiesen, der deshalb auch in einem eigenen Abschnitt noch einmal im Zusammenhang besprochen wurde. Bei allen diesen Prozessen liegen die Verhältnisse offenbar so, daß der sympathische Reiz die Blutbildungsstätten zu erhöhter Tätigkeit und damit zur Ausschüttung neuer Zellen anzukurbeln vermag. Diese Zellen haben aber, da sie jung sind, bekanntlich von vornherein eine veränderte, *erhöhte* Resistenz, wenn sie ins strömende Blut gelangen! Daß die vagotonisch-allergischen Vorgänge, welche in dieser Gruppe als Antagonisten auftreten, auch das *rote* Blutssystem zu gegensätzlicher Reaktion, also vielleicht zur Ausschüttung anderer Erythrocyten mit von vornherein *erniedrigter* Resistenz zu veranlassen vermögen, ist zwar noch nicht bewiesen; im Rahmen der Möglichkeiten liegt eine solche Vermutung aber durchaus, sind uns ja entsprechende zum Sympathicus gegensätzliche Reaktionen der *weißen* Blutmorphologie sehr wohl bekannt! Im folgenden

wollen wir zur Vereinfachung immer beim Beispiel des Sympathicus bleiben, wenn es nicht ausdrücklich anders betont ist.

Ich möchte also aus vorstehendem den Schluß ziehen:

Es gibt *zwei* Möglichkeiten der Resistenzbeeinflussung durch das Vegetative System: eine *direkte*, unmittelbar an den im strömenden Blut befindlichen Zellen angreifende, und eine *indirekte*, auf dem Umweg über das Knochenmark wirkende.

1. *Direkte Wirkung — auf die im strömenden Blut befindlichen Zellen*

Hier wirkt der vegetative Reiz unmittelbar auf die humoral-chemischen Verhältnisse des Blutes ein; er ruft eine Azidose oder Alkalose der Blutflüssigkeit hervor und trifft damit auch direkt alle in ihr schwimmenden Blutzellen. Es ist der gleiche, von KRAUS, ZONDEK und ihrer Schule so nachdrücklich betonte Grundvorgang aller vegetativen zellulären Reaktionen, auf den wir hier im Blut wie in allen anderen Zellverbänden des Organismus stoßen: *Elektrolytverschiebungen an den Zellmembranen, Veränderungen der Grenzflächenpotentiale — und damit verbunden Permeabilitätsveränderungen*, die sich hinsichtlich unserer Fragestellung *bei der sympathischen Azidose in einer Abnahme, bei der parasymphathischen Alkalose in einer Zunahme der osmotischen Zellresistenz äußern*.

Ich stelle mir vor, daß die Erythrocyten auf diesen humoral-chemischen Reiz, der auf dem Wege der Blutflüssigkeit an sie alle fast gleichzeitig herangebracht wird, annähernd *sofort und in ihrer Gesamtheit gleichartig* reagieren! *Alle* Blutkörperchen gehen von ihrer ursprünglichen Resistenz, die sie bisher ihrem jeweiligen Alterungsgrad entsprechend besaßen, um einen gewissen Betrag herunter (wenn es sich um einen azidotischen Vorgang handelte), oder rücken um einen entsprechenden Betrag hinauf (im Falle einer Alkalose)! Das müßte theoretisch in den Resistenzkurven dadurch zum Ausdruck kommen, daß sie gegeneinander mehr oder weniger parallelverschoben erscheinen, in ihrer Grundform aber unverändert bleiben. In der Praxis freilich werden sich diese unmittelbaren Wirkungen des vegetativen Reizes fast immer mit den gleich zu besprechenden indirekten kombinieren!

2. *Indirekte Wirkung — über die Blutbildungsstätten*

Derselbe vegetative Reiz, welcher die Reaktion des Blutes in azidotischer oder alkalotischer Richtung verschiebt, greift aber auch an den *Blutbildungsstätten* selbst an! Hierüber sind wir ja durch

die gründlichen Untersuchungen von F. HOFF und seinen Mitarbeitern, auf welche in dieser Arbeit immer wieder hingewiesen wurde, bis in alle Einzelheiten genau unterrichtet! Er wird also — wenn er hinreichend stark ist — auch das Knochenmark zu gesteigerter Funktion, zur Ausschüttung neuer, junger Blutkörperchen veranlassen; deren physiologischerweise erhöhte Resistenz ist uns aber eine ganz geläufige Tatsache. Dadurch wird die ursprüngliche resistenzsenkende Wirkung einer sympathischen Erregung überdeckt werden — vorausgesetzt, daß eine genügende Anzahl junger Erythrocyten mit gesteigerter Resistenz neu ins Blut gelangt ist! Dieser *resistenzsteigernde* Effekt wird also auf *indirektem* Wege erreicht: er trifft nicht den alten, ursprünglichen Bestand der im strömenden Blut schon vorhanden gewesenen Zellen, sondern kommt auf dem Umweg über das Knochenmark zustande! Diesmal gelangen *neue* Erythrocyten mit von vornherein veränderter Resistenz ins Blut, die dann erst bei ihrem weiteren Verbleiben im Blut ihren normalen Alterungsprozeß durchmachen und damit verbunden ihre natürliche langsame Resistenzabnahme erleiden.

Bei einem solchen Vorgang wird demnach die zelluläre Zusammensetzung des Blutes, die Altersschichtung der Erythrocyten, verändert. Auch dies müßte sich in reiner Form an den kurvenmäßigen Resistenzbildern auswirken: Nach SIMMEL sprechen alle Veränderungen der Resistenzbreite am ehesten für eine Beteiligung der Knochenmarksreaktion.

Aus dem Nebeneinander beider Wirkungen können nun natürlich die verschiedenartigsten Resistenzbilder resultieren — je nachdem, welcher Faktor überwiegt. Es ist einleuchtend, daß bei *kurzen* vegetativen Reizen zunächst die unmittelbare, direkte Wirkung auf die Erythrocyten im Resistenzverhalten zu beobachten sein wird. Von der Art und der Stärke des Reizes wird es dann abhängen, ob, wann und in welchem Maße er das Knochenmark zu gesteigerter Funktion, zur Ausschüttung neuer Zellen mit anderer Resistenz, zu veranlassen vermag.

*

Zusammenfassend kann man diese theoretischen Überlegungen auch so formulieren:

Die *eigentliche* Wirkung des Sympathicus auf die osmotische Erythrocytenresistenz besteht in einer *Resistenzsenkung*, verursacht durch die Azidose der Blutflüssigkeit. Ist der vegetative Reiz aber stark genug, um das *Knochenmark* zu gesteigerter Funktion anzuregen, so kann seine eigentliche Wirkung ins Gegenteil umschlagen, indem neue Blutkörperchen

mit physiologischerweise *erhöhter* Resistenz ins Blut ausgeschüttet werden.

Ich vermeide bewußt die naheliegenden Bezeichnungen „primäre“ und „sekundäre“ Wirkung. Denn erstens wird unter „primärem“ und „sekundärem Resistenzbild“ in der Literatur bereits etwas anderes verstanden: Primäres Resistenzbild = Resistenz der gewaschenen Erythrocyten, sekundäres Resistenzbild = Resistenz der ungewaschenen Erythrocyten (HAM-BURGER, BRINKMAN u. van DAM). Zum anderen könnte eine solche Bezeichnung vielleicht irreführend wirken im Hinblick auf das Parallelbeispiel der morphologischen Blutregulation: Dort spricht man bekanntlich gerade dann von „primären“ Blutbildveränderungen, wenn sie auf einer wirklichen Reaktion des Knochenmarks beruhen (z. B. primäre Leucocytose) und scheidet sie streng von „sekundären“ Blutbildveränderungen, welche auf Verteilungsverschiebungen der Zellen innerhalb der Blutbahn beruhen (z. B. Verteilungsleucocytose).

*

c) Die Anwendung der Theorie auf unsere Befunde

Mit Hilfe dieser Hypothese lösen sich nun zwanglos die scheinbaren Widersprüche, welche uns anfangs so große Schwierigkeiten gemacht hatten: Alle *die* sympathicotonischen Vorgänge mit Resistenzsenkung erklären sich uns nun also aus einer direkten, unmittelbaren Wirkung des vegetativen Reizes auf die Blutzellen durch die erzeugte Blutazidose. Alle *die* Sympathicuserregungen dagegen, welche mit Resistenzsteigerung verbunden sind (meist sind es die stärkeren, länger dauernden Reize!), haben ihren Grund in einer Ankurbelung der Knochenmarksfunktion mit Ausschüttung junger, hochresistenter Zellen!

Auch die vorn geschilderten Wirkungen des Cholesterins und der Milz auf die Resistenz lassen sich gut in diese Vorstellungen einordnen:

Für die *Cholesterinwirkung* wurde schon vorn die Ansicht von DÖRLE und SPERLING zitiert, daß es sich hierbei weniger um einen spezifischen Einfluß auf die Resistenz handelte, als um eine Ankurbelung der Erythropoese mit Ausschüttung junger Zellen in die Blutbahn. Hierfür sprachen der gleichsinnige Anstieg von osmotischer Resistenz, Erythrocytenzahl und Hb-Gehalt nach Cholesterininjektionen. Auch die Bemerkung von LUMIERE und GRANGE, daß nach Cholesterineinspritzung ein erhebliches Ansteigen der Max.-Resistenz — und damit eine Veränderung der

Resistenzbreite — erfolge, weist auf die Beteiligung des Knochenmarks hin. Demnach hätten wir die Cholesterinwirkung auf die Resistenz also der zweiten Rubrik zuzuschreiben — einer indirekten Beeinflussung via Knochenmark!

Bei der *Milz* liegen offenbar kompliziertere Verhältnisse vor. Dieses Organ scheint mehr oder weniger als *Zwischenglied* in den Wirkungsmechanismus des Vegetativen Systems eingeschaltet zu sein, in dem *mehrere*, z. Teil gegensätzliche resistenzwirksame Faktoren zusammentreffen können! Wir kennen die blutkörperchenzerstörende Tätigkeit der Milz, welche also an den Erythrocyten unmittelbar angreift; wir kennen weiter ihre Funktion als Blut-speicher und wissen, daß durch geeignete Reize eine Auspressung dieser gespeicherten Blutzellen, welche nach Ansicht mancher Forscher die debilsten sind, erreicht werden kann. Ferner ist uns der endocrin-hemmende Einfluß der Milz auf die Knochenmarksfunktion bekannt; anderseits kann der gleiche Reiz, welcher die Milz zu gesteigerter Funktion veranlaßt hat (z. B. die bekannte Adrenalininjektion), auch das Knochenmark zu erhöhter Tätigkeit ankurbeln!

Wir kommen also wohl für die Erklärung der Milzwirkung auf die Resistenz weder mit der Behauptung eines direkten, unmittelbaren Einflusses auf die Blutzellen, noch mit der Annahme einer indirekten Beeinflussung durch das Knochenmark *allein* aus! Vielmehr müssen wir ein komplexes Zusammenwirken *aller* oben genannten und vielleicht noch weiterer Faktoren annehmen, über dessen nähere Einzelheiten ich hier bewußt weitere Vermutungen vermeide, um nicht auf den unsicheren Boden allzu vager Spekulationen zu gelangen. Jedenfalls steht hier der weiteren Resistenzforschung noch ein dankbares Arbeitsfeld offen!

*

Von besonderem Interesse ist schließlich die Betrachtung der *eigenen* Untersuchungsbefunde unter dem Gesichtspunkt der geschilderten theoretischen Vorstellungen:

Die Resistenzsteigerungen nach *Pyrifer-Injektionen* erklären sich nunmehr ganz einfach aus einer Anregung der Knochenmarksfunktion zu gesteigerter Tätigkeit. Daß der Pyriferreiz auf zentralnervösem Wege eine solche Wirkung hat, ist uns ja seit den HOFF'schen Untersuchungen eine ganz geläufige Tatsache. In der gleichen Richtung werden wir die beobachteten Resistenzsteigerungen beim *Malariafieber* einzuordnen haben; auch hierüber liegen entsprechende morphologische Blutuntersuchungen von HOFF u. a. in größerer Zahl vor. Auf die Wahrscheinlichkeit, daß bei Malaria darüber hinaus weitere resistenzwirksame Faktoren vorhanden sind, wurde schon früher hingewiesen.

Besonders gut lassen sich die Vorstellungen von der doppelten Resistenzwirkung des vegetativen Reizes auf die Ergebnisse der *Elektroschockversuche* anwenden: Hier sehen wir, daß sich die erste, unmittelbare Wirkung des Schocks, welche wir — wie gesagt — aus triftigen Gründen als sympathicotonischen Reiz anzunehmen haben, tatsächlich in einer deutlichen Resistenzabnahme äußert. Erst im weiteren Verlauf, wenn der gleiche Reiz sich am Knochenmark auszuwirken beginnt, setzt die gegenteilige Resistenzsteigerung ein — zur gleichen Zeit, in der nach den HOFF'schen Versuchen auch die morphologischen Blutbildveränderungen nachweisbar werden. In diesem Beispiel kommt also nach meiner Meinung auch das zeitliche Nacheinander beider Wirkungen auf ein und denselben Reiz hin in der Resistenz besonders schön zum Ausdruck: Zunächst die direkte, unmittelbare Wirkung auf die Zellen des strömenden Blutes selber, kenntlich an der prompten Resistenzabnahme, erst später, nachdem der Reiz die Blutbildungsstätten erreicht hat, die gegenteilige Resistenzreaktion!

*d) Die osmotische Erythrocytenresistenz als
„Funktion mehrerer Variabler“*

Es liegt nahe, die Ergebnisse dieser Arbeit abschließend noch einmal in Beziehung zu setzen mit dem umfassenderen Begriff der „Vegetativen Blutregulation“, von dem in den verschiedenen Abschnitten unserer Darstellung immer wieder die Rede war. Bekanntlich hat dieser vor allem von F. HOFF geprägte Begriff im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte einen immer größeren Rahmen erhalten: Zu den anfänglich allein beobachteten morphologischen Steuerungen des weißen Blutbildes trat eine steigende Zahl sonstiger humoralchemischer und zellulärer Veränderungen des Blutes hinzu — wie z. B. die gesetzmäßigen Verschiebungen von Alkalireserve, Cholesterinspiegel, Ca/K-Quotient, Hämoglobingehalt, Reticulocytenzahl u. a. mehr —, welche man als zum gleichen Regulationsmechanismus gehörend erkannte.

In diesen Rahmen einer „*Vegetativen Blutregulation im weiteren Sinne*“ können wir auch die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse über die vegetative Resistenzregulation einfügen. Wir können sie gewissermaßen auffassen als eine Ergänzung der HOFF'schen Befunde (welche wie gesagt überwiegend am weißen Blutsystem erhoben wurden) für das *rote* Blutsystem! Und zwar hier notwendigerweise nach der *funktionellen* Seite hin, da die Auswertungsmöglichkeiten der roten *Blutmorphologie* angesichts ihrer Uniformität sehr begrenzt sind, wie dies schon ein-

gangs auseinandergesetzt wurde. In der Resistenz der roten Blutkörperchen fanden wir nun einen solchen geeigneten funktionellen Faktor, eine biologische Größe, welche deutlich und regelmäßig nachweisbaren regulativen Veränderungen unterworfen war, sowie wir irgendwie in den Erregungszustand des Vegetativen Systems eingriffen.

Natürlich ist mit den hier betrachteten resistenzregulierenden Faktoren das Maß der Möglichkeiten einer Resistenzbeeinflussung noch keinesfalls erschöpft. Schon die im vorstehenden gegebene Darstellung des „Vegetativen Systems“ ist ja durchaus nicht als vollständig zu crachten, wenn wir ihm wirklich *die* umfassende Bedeutung zukommen lassen wollen, welche man ihm heute allgemein einräumt. Mit der Aufzählung von vegetativem Nervensystem, nervösem Zentralorgan und endocrinem System haben wir zwar die drei wichtigsten, aber durchaus nicht sämtliche Glieder des Vegetativen Systems erfaßt! Auch die vorn angedeuteten Beziehungen zum Lipoidhaushalt und zur Milzfunktion können diese Betrachtungen nur ergänzen, aber noch immer nicht vollständig machen. Noch ist die wissenschaftliche Erforschung der zahlreichen Glieder des Vegetativen Systems zu sehr im Fluß, als daß wir schon ein vollständig abgerundetes Bild seiner Wirkungen auf die verschiedenen biologischen Funktionen — wie hier auf die Erythrocytenresistenz — zu geben in der Lage wären!

Aber auch das Vegetative System in seiner Gesamtheit ist nur ein Glied in der Reihe der möglichen Faktoren, welche auf die Resistenz einzuwirken vermögen. Man denke an die konstitutionell-endogene Hinfälligkeit der Erythrocyten beim Hämolytischen Ikterus, welche zumindest aus dem Rahmen der üblichen Regulationsmechanismen des Vegetativen Systems zu kraß herausfällt, als daß man noch an eine Wesensgleichheit glauben könnte! Oder an exogene Faktoren, wie z. B. blutzerstörende Gifte, Phenylhydrazin, Saponin u. a., an pharmakologische Einflüsse auf die Resistenz durch Blei, Arsen, Äther u. a., oder die resistenzsteigernde Wirkung der Gallensäuren beim hepatischen Ikterus! Mit dieser Aufzählung anderer Beeinflussungsmöglichkeiten, welche gewiß noch nicht vollständig ist, möge es hier sein Bewenden haben!

Die in dieser Arbeit dargestellten Gesetzmäßigkeiten der Resistenzregulation erheben also keinesfalls einen Anspruch auf alleinige und absolute Gültigkeit! Sie sollen etwas Näheres aussagen über einige besonders wesentliche und interessante Kräfte, welche zur Erythrocytenresistenz in Beziehung treten, und welche andererseits als gemeinsamen Faktor alle irgendwelche Verbindungen zum Vegetativen System haben. Sie wollen aber *nicht* so ver-

standen werden, als ob alle Resistenzveränderungen überhaupt nur so, wie hier besprochen, und nicht anders, möglich wären!

Es kommt immer auf das *Zusammenwirken* der verschiedenen Möglichkeiten an, durch welche das Resistenzverhalten beeinflusst werden kann. Die einzelnen Faktoren werden sich im einen Fall gegenseitig unterstützen und verstärken, im anderen einander entgegenarbeiten oder sich gar aufheben — immer aber wird erst das Wechselspiel zahlreicher wirksamer Kräfte das resultierende Resistenzbild prägen! Welche dieser Kräfte dabei jeweils im Einzelfall als primäre Ursache, welche als sekundäre Folge oder als unabhängige Parallelkraft zu gelten hat, wird sich oft nicht entscheiden lassen. Und zwar scheint es sich bei diesem Unvermögen, Ursache und Wirkung sicher zu unterscheiden, nicht nur um eine Folge unseres mangelhaften Erkenntnisvermögens, bedingt durch die Beschränktheit unserer Untersuchungsmöglichkeiten, zu handeln, sondern um eine *prinzipielle* Unmöglichkeit: Im biologischen Gebiet verliert die bis ins einzelne gehende Frage nach Ursache und Wirkung schließlich ihren Sinn und ist durch den Begriff der „*Funktion*“ zu ersetzen. Nachdem die Physik diesen Begriff schon längst aus der reinen Mathematik übernommen hat, um mit ihm die wechselseitige Abhängigkeit zweier oder mehrerer Größen zu kennzeichnen, lernt es in neuerer Zeit auch die Biologie, ihr hierin zu folgen.

F. HOFF hat auf die Notwendigkeit dieses Schrittes bei seiner Beschreibung der morphologischen Blutregulation mit besonderem Nachdruck hingewiesen. Seine Feststellungen für die Verhältnisse des morphologischen Blutbildes können wir hier in vollem Maße auch auf die osmotische Resistenz der Erythrocyten übertragen: Auch sie ist — wie jenes — abhängig von einer Vielzahl verschiedenster Faktoren, bei denen im einzelnen Ursache und Wirkung oft nicht zu unterscheiden sind, sondern nur ihre Verknüpfung mit dem Resistenzverhalten zu beobachten ist.

Damit erscheint auch die osmotische Erythrocytenresistenz nach dem treffenden, der Mathematik entlehnten Ausdruck HOFF's als

„*Funktion mehrerer Variabler*“.

C) Ausblick auf weitere Probleme

Wir wollen zum Schluß noch einen kurzen Blick nach vorn, in die Zukunft, werfen. Wir wollen fragen, wieweit sich von den hier gewonnenen Gesichtspunkten aus neue Probleme für die Resistenzforschung ergeben und in welcher Richtung sich demnach spätere weitere Untersuchungen zu bewegen haben werden. In der Tat läßt sich aus den aufgetauchten Fragestellungen ohne Mühe ein ganzes reichhaltiges Arbeitsprogramm aufstellen, was bei der immer wieder betonten Mannigfaltigkeit des Grundthemas auch nicht verwunderlich ist.

Bei der Besprechung der eigenen Versuche wies ich wiederholt darauf hin, daß die hier gegebene Darstellung nur im Sinne einer ersten Übersicht über das Gebiet der vegetativen Resistenzregulation gewertet werden kann und daß die Widrigkeit der äußeren Zeitumstände zu einem vorzeitigen Abbruch vieler Untersuchungen zwang. Wenn trotzdem bereits in dieser Phase der experimentellen Bearbeitung des Themas durchaus lohnenswerte und interessante Ergebnisse erzielt werden konnten — wie die vorliegende Arbeit zu beweisen versucht —, so ermutigt dies um so mehr zu gründlichem und systematischem Ausbau der hier beschrittenen Wege.

Es müßten also in erster Linie die alten begonnenen Versuchsreihen weitergeführt werden. An den entsprechenden Stellen der Arbeit wurden hierfür bereits Hinweise gegeben, so daß ich hier auf Einzelheiten verzichten kann. Ganz allgemein gilt die Forderung, die Versuche in größerer Zahl und mit vermehrten Resistenzkontrollen weiterzuführen. Auf die Erfassung der ersten, direkten Wirkung des vegetativen Reizes auf die Zellresistenz — im Sinne der hier vertretenen Theorie — müßte durch exakte Resistenzkontrollen in der dem Reiz unmittelbar folgenden Phase in Zukunft noch mehr Wert gelegt werden; denn diese initiale Wirkung auf die Blutzellen wird naturgemäß flüchtig und in ihrer Stärke vermutlich rasch nachlassend sein.

Beim Ausbau der Versuchsreihe über kalte und warme Hautreize wäre es interessant, die in den letzten Jahren in steigendem Maße angewandten *Überwärmungsbäder* heranzuziehen und das Resistenzverhalten bei ihnen mit den Ergebnissen der Pyrifer-Versuche zu vergleichen. Trotz der bekanntlich weitgehend gleich-

artigen biologischen Wirkungen von echtem Fieber und Hyperthermie (LAMPRECHT, HOLZER) bestehen in den feineren Einzelheiten der biologischen Reaktionen doch Unterschiede, die möglicherweise auch im Verhalten der Zellresistenz zum Ausdruck kommen könnten.

Aus der großen Zahl sonstiger Erweiterungsmöglichkeiten nenne ich im folgenden nur stichwortartig:

Resistenzprüfungen bei Encephalographie-Versuchen (experimentelle Luftfüllungen der Hirnventrikel). Zu erwarten sind gleichartige Ergebnisse wie bei den anderen zentralnervösen Reizen, insbesondere den Pyriker-Versuchen. Auch hierbei müßte eine Bremsung der Reaktion mit Hirnstammnarkotica möglich sein.

Resistenzverhalten während der Narkose. Vergleich mit den vorliegenden älteren Befunden anderer Autoren. Versuche mit Inhalationsnarkosen (z. B. Äther, Chloroform) und mit intravenösen Narkosen (z. B. Evipan-Natrium). In Parallelversuchen Prüfung der Wirkungen der verschiedenen Narkotica auf das Blut *in vitro*, also außerhalb des Körpers, zur Trennung des zentralnervösen Narkose-Effektes von dem direkten mechanischen Angriff des Narkoticums auf die Blutzellen.

Resistenzverhalten im Wachzustand und im tiefen Schlaf bei der gleichen Versuchsperson. Physiologischer Vagotonus im Schlaf, Vorherrschen des Sympathicus am Tage! Eine technische Schwierigkeit wäre der Umstand, daß schon der unvermeidliche Einstich zur Blutentnahme einen plötzlichen Sympathicusreiz und damit vielleicht eine augenblickliche Reaktion der Erythrocytenresistenz bewirken kann!

Resistenzprüfungen nach pharmakologischer Beeinflussung des vegetativen Tonus: Versuche mit Adrenalin, Pervitin, Phystostigmin, Acetylcholin, Atropin, Nikotin (auch z. B. nach Zigarettenrauch-Inhalation).

Entsprechende Versuche auf dem Gebiet des hormonalen Systems. Prüfung der Resistenz bei endocrinen Krankheitsbildern, nach Hormoninjektionen. Ausdehnung der Resistenzuntersuchungen bei Frauen auf den gesamten Genitalzyklus, also über alle vier Wochen hinweg.

Eine wichtige Frage ergibt sich aus der hier vorgetragenen Auffassung von der doppelten Resistenzbeeinflussung durch das Vegetative System: Wie lassen sich im Experiment die beiden Wirkungen, die *direkte* und die *indirekte* über das Knochenmark, voneinander trennen und gesondert nachweisen? Zu ihrer Beantwortung müßten gleichzeitig mit den Resistenzkontrollen bei den zentralnervösen Reizen parallellaufende Reticulocyten- und Hämoglobinbestimmungen vorgenommen werden. In ihren Schwankungen hätte man dann ein zuverlässiges Maß für das Verhalten des Knochenmarks hinsichtlich der Erythropoese. Resistenzsteigerungen gleichzeitig mit Reticulocyten- und Hämoglobinanstieg werden wir dann mit einiger Sicherheit auf das Konto einer Kno-

chenmarkswirkung verbuchen können! Eine wirkliche experimentelle Trennung beider Wirkungen wäre wohl nur im *Tierversuch* in halbwegs befriedigender Weise möglich; dabei müßten zunächst sämtliche nervösen Leitungsbahnen zum Knochenmark gelöst werden!

Durch die in dieser Arbeit gemachte Feststellung einer Resistenzbeeinflussung vom Zwischenhirn aus taucht die Frage auf, ob sich möglicherweise in diesem Hirnstammgebiet ein besonderes *Zentrum* für die Resistenzregulation lokalisieren ließe, wie dies bekanntlich für eine große Zahl anderer vegetativer Regulationsmechanismen gelungen ist. Auch diese Frage kann nur durch weitere einschlägige Untersuchungen entschieden werden, wenn auch gerade hier vor übertriebenen Lokalisationsbestrebungen zu warnen ist! Man vergleiche, was OEHME zu dem Thema „Lokalisationsprinzip und Funktionsanalyse im vegetativen Bezirk“ an interessanten Ausführungen zu bringen weiß; hier wird ein regelrechter grundsätzlicher Gegensatz zwischen beiden Betrachtungsweisen aufgedeckt, der im vegetativen Gebiet bisher oft zu wenig beachtet wurde! Der Funktionsbegriff, in dem die Bedeutung einer wechselseitigen, fließenden Abhängigkeit steckt, verbietet geradezu eine allzu weitgehende lokalisatorische Festlegung, wie sie die Zentrenlehre lange Zeit hindurch versucht hat! Auch die kritischen Bemerkungen von R. THAUER in einem jüngst in Danzig gehaltenen Vortrag über „die Plastizität des Zentralnervensystems“ zeigen am Beispiel der Wärmeregulation, wie relativ und verschieblich der Begriff des übergeordneten Zentrums in Wirklichkeit ist! — Für die Deutung der bisher geschilderten Untersuchungsbefunde kommt man jedenfalls ohne die Annahme eines gesonderten Zentrums für die Resistenzregulation aus; denn was an zentralnervös bedingten Resistenzänderungen in dieser Arbeit geschildert wurde, läßt sich entweder von der Verschiebung des Blutchemismus oder von der Knochenmarksbeeinflussung her zwanglos ableiten. —

Auch für die vegetative Resistenzregulation erhebt sich die Frage, ob in ihren Ablauf *humorale Wirkstoffe* eingeschaltet sind. Ähnlich wie bei der Untersuchung der morphologischen Blutregulation auf diesen Punkt hin müßte auch hier durch Tierexperimente von der Art der *Parabiose-Versuche* A. G. BEER's und K. BOHM's eine Klärung versucht werden. Daß bei diesen Untersuchungen eine große Zahl technischer Schwierigkeiten zu überwinden wäre, sei hier nur angedeutet! —

Ein anderes interessantes Problem wäre die Feststellung von Beziehungen zwischen der *Osmoregulation der Blutflüssigkeit* und der *Resistenzregulation der Blutkörperchen*. Auf den gedanklichen Zusammenhang zwischen beiden Begriffen wurde im Einleitungs-

kapitel hingewiesen. Durch parallellaufende Versuchsreihen wäre zu prüfen, wieweit eine tatsächliche Verbindung zwischen ihnen besteht!

Schließlich wird man auch *teleologischen* Fragestellungen und *finalen* Betrachtungsweisen auf dem Gebiet der Resistenzforschung nicht ausweichen können! Man hat sich ja in neuerer Zeit auch im Bereich der Naturwissenschaften daran gewöhnt, die *finale* Betrachtung als gleichberechtigt neben die *kausale* zu stellen, nachdem jahrhundertlang ausschließlich der letzteren eine Daseinsberechtigung und ein Gültigkeitswert für die exakte wissenschaftliche Forschung zugesprochen worden war. Die Medizin hat gerade mit ihrer Funktions- und Regulationslehre schon seit geraumer Zeit wieder die *finale* Betrachtung gepflegt, indem sie die Regulationen als *zweckvolle*, gezielte Maßnahmen im Dienste des Organismus erkannte!

Zurückkehrend zu unserem engeren Thema, werden wir also auch die Frage nach dem *Ziel und Zweck* der Resistenzregulation als durchaus sinnvoll und berechtigt bezeichnen können. Es liegt auf der Hand, daß wir diese Resistenzregulation zu den übrigen gesetzmäßigen vegetativen Regulationsmechanismen in Parallele zu setzen haben werden, deren Wert und Bedeutung als *Abwehrvorgänge* im Dienste des Organismus sich ja immer deutlicher erwiesen hat! *Worin* nun die Abwehrwirkung der Erythrocyten im einzelnen bestehen mag, *wie* sich ihr verschiedenes Resistenzverhalten in diese Abwehrmechanismen einschalten mag und *ob* nun eine gesteigerte osmotische Resistenz eine erhöhte Abwehrfähigkeit der Erythrocyten bedeutet oder umgekehrt — das sind noch offene Fragen, für deren Beantwortung der jetzige Zeitpunkt sicher noch verfrüht ist. Es ist aber zu hoffen, daß wir ihrer Lösung durch gründliche weitere Untersuchungen doch näherkommen! Jedenfalls eröffnen sich hier neue weitreichende und bedeutungsvolle Perspektiven von eigentümlichem Reiz, welche uns mitten hinein führen in hochaktuelle Probleme der gegenwärtigen medizinischen Forschung! Mögen sie dazu anregen, sich mit dem spröden und oft vernachlässigten Gebiet der osmotischen Zellresistenz intensiver als bisher zu beschäftigen!

*

So schließt diese Arbeit mit theoretischen Vorstellungen, hypothetischen Annahmen, Vermutungen und offenen Fragen. Ich glaube aber, keine bessere Rechtfertigung für dieses Vorgehen finden zu können, als in den folgenden Worten H. J. HAMBURGER's, des Altmeisters der Resistenzforschung:

„... *Besser noch eine gewagte Hypothese, auch wenn sie nur eine Arbeitshypothese ist, als ein stillschweigendes Beruhen in Unkenntnis! Erstere regt zu weiteren Untersuchungen an, das zweite fördert die Wissenschaft nicht.*“ (Lit. 51, Bd. I, S. 394).

Zusammenfassung

1. Unsere Kenntnisse über die vegetative Blutregulation stützen sich außer auf humoralchemische Untersuchungen des Blutes vorwiegend auf *morphologische* Untersuchungen am *weißen* Blutsystem. Für das *rote* Blutsystem bedürfen sie einer Ergänzung und Erweiterung nach der *funktionellen* Seite hin, da die weitgehende Uniformität der Erythrocyten der morphologischen Untersuchung verhältnismäßig geringe Auswertungsmöglichkeiten bietet.

Von den hierfür in Frage kommenden funktionellen Größen wurde in der vorliegenden Arbeit die *osmotische Resistenz* der Erythrocyten als besonders geeignet herausgestellt, da dieser Begriff mit grundsätzlichen Problemen der Membranphysiologie und -pathologie und der „biologischen Permeabilität“ verknüpft ist.

2. Eine vegetative Resistenzregulation ist *theoretisch* zu fordern, da die osmotische Resistenz ein Ausdruck vegetativer Funktionen der Erythrocyten ist und somit den allgemeinen Steuerungseinrichtungen des Organismus für *alle* vegetativen Funktionen unterliegen muß!

3. Es finden sich in der *Literatur* zahlreiche verstreute Befunde und Hinweise, welche für eine Beeinflussung der osmotischen Resistenz durch das vegetative Nervensystem, durch azidotische und alkalotische Vorgänge, durch zentralnervöse Reize, durch Einwirkungen auf die Knochenmarksfunktion, durch endocrine Faktoren, durch den Lipoidhaushalt und durch die Milzfunktion sprechen. Es scheinen somit *alle Hauptglieder des Vegetativen Systems* zur osmotischen Erythrocytenresistenz in Beziehung zu treten. Die Befunde sind jedoch vielfach widerspruchsvoll, ungeordnet und unsicher. Ein eindeutiges sympathicotisches und parasympathicotisches Resistenzbild läßt sich aus ihnen nicht ableiten. Es lassen sich jedoch zwei Gruppen von zusammengehörenden vegetativen Vorgängen herausarbeiten, die in direktem Gegensatz zueinander stehen: bei der einen bewirkt der *Sympathicus* eine Resistenzabnahme, der *Parasympathicus* eine Resistenzerhöhung; bei der anderen ist es *umgekehrt*. —

4. Zur eigenen experimentellen Bearbeitung des Problems wurde eine verfeinerte *Methodik* ausgearbeitet, welche auf dem Prinzip der HAMBURGER'schen „Blutkörperchenmethode“ basiert. Ihre wesentlichsten Vorzüge sieht der Verfasser

a) in der Verwendung des ZEISS-PULFRICH'schen „*Stufenphotometers*“ zur genaueren quantitativen Bestimmung des jeweiligen Hämolysegrades,

b) in der Wahl blutisotonischer, gepufferter „*Tutofusin*“-*Lösungen*, welche mit weitgehender Konstanz eine der Blutflüssigkeit angegliche Zusammensetzung haben, als Ausgangsmaterial für die hämolysierenden Verdünnungsstufen.

5. Mit dieser Methodik wurde zunächst versucht, durch *klinische Einzeluntersuchungen* an Kranken mit Fehlsteuerungen im Vegetativen System nähere Aufschlüsse zu erhalten. Die gewonnenen Resistenzbilder, von denen 15 als Beispiele aus den verschiedenen Gebieten des Vegetativen Systems gebracht werden, ließen jedoch trotz mancher interessanter Einzelbefunde *keine gesetzmäßigen Resistenzveränderungen* bei bestimmten Gruppen von Krankheitsbildern erkennen.

Es wird vermutet, daß die negativen Ergebnisse dieser Untersuchungen darin ihre Ursache haben, daß bei diesen meist länger-dauernden Krankheitsbildern bereits Kompensations- und Gegenregulationsmaßnahmen des Organismus erfolgt waren, welche die vielleicht ursprünglich vorhanden gewesenen Resistenzveränderungen verwischt oder völlig verändert haben könnten. Auf einige andere grundsätzliche und technische Schwierigkeiten wird außerdem hingewiesen.

6. In weiteren Versuchen wurde die Resistenz bei *experimentellen vegetativen* — meist *zentralnervösen* — Reizen geprüft. Hierbei wurden deutliche und regelmäßige Resistenzveränderungen erzielt, deren wesentlichste folgende waren:

a) Ein deutlicher *Resistenzanstieg* einige Stunden nach *Bakterieneiweiß-* (Pyrifer-) *Injektionen*, meist in der Phase des Temperaturanstiegs. Er wird gedeutet als Folge eines zentralnervös ausgelösten *Sympathicusreizes*. Später erfolgt ein gegenläufiger Resistenzrückgang.

b) Eine *Bremung* dieser typischen Pyrifer-Reaktion der Resistenz durch das *Zwischenhirnnarkoticum* „*Luminal*“ in geeigneter Dosierung. Dies wird als Beweis dafür angesehen, daß die Resistenzsteigerung nach Pyrifer vom *Zwischenhirn* ausgelöst wird.

Aus dem verschiedenen Reagieren von Temperatur und Resistenz bei diesen mit Luminal „gebremsten“ Pyrifer-Versuchen

wird geschlossen, daß beide Regulationen nicht eng miteinander gekoppelt zu sein scheinen.

c) Ein *Resistenzanstieg* während des *Fieberanfalls bei Malaria*, der offenbar auf ähnliche Ursachen zurückgeht wie beim Pyriker-Fieber. Es scheinen jedoch beim Malariafieber kompliziertere Verhältnisse vorzuliegen, als beim einfachen experimentellen Fieber.

d) Ein regelmäßiger und deutlicher *Resistenzabfall* unmittelbar nach dem durch *Elektroschock* ausgelösten Krampfanfall, dem jedoch nach einigen Stunden regelmäßig eine erhebliche *Resistenz-erhöhung* folgt. Die Resistenzreaktion nach dem Elektroschock hat demnach biphasischen Verlauf.

Da Pyriker-Injektionen, Malariaanfall und Elektroschock *zentralnervöse Reize* sind, welche sämtlich einen „Stoß ins Vegetative System“ mit nachfolgender „vegetativer Gesamtschaltung“ bewirken, sind die beobachteten Resistenzveränderungen aufzufassen als *Folgen zentralnervöser vegetativer Reize*.

Als Ergänzung und Hinweis werden außerdem einige Untersuchungen über Resistenzveränderungen bei *kalten und warmen Hautreizen* und während der *Menstruation* gebracht. Ihre endgültige Beurteilung kann erst nach Abschluß weiterer Versuche erfolgen.

Mit diesen Befunden kann *das Vorhandensein einer vegetativen Resistenzregulation als gesichert* angesehen werden. An ihr scheinen sich alle uns bekannten Hauptglieder des Vegetativen Systems zu beteiligen.

7. Bei der Deutung der eigenen Befunde ergibt sich eine ähnliche Schwierigkeit wie bei denen fremder Autoren: Nach den Ergebnissen der Pyriker- und Malariaversuche scheint der *Sympathicus* *resistenzsteigernd* zu wirken, in der initialen Phase der Elektroschockversuche dagegen *resistenzsenkend!*

8. Zur Lösung dieses Widerspruches wurde eine Theorie entwickelt, welche eine *doppelte* Wirkung des vegetativen Reizes auf die Resistenz der Erythrocyten annimmt: eine *direkte*, welche unmittelbar an der Blutflüssigkeit und damit an den in ihr schwimmenden Blutzellen angreift, und eine *indirekte*, welche auf dem Umweg über eine Beeinflussung des Knochenmarks zustandekommt.

a) Bei der *direkten* Wirkung verschiebt ein Sympathicusreiz den Blutchemismus nach der azidotischen Richtung, worauf die Blutkörperchen mit *Abnahme* der osmotischen Resistenz reagieren; ein Parasympathicusreiz bewirkt eine Verschiebung nach der *alkalotischen* Richtung, was einen *Resistenzanstieg* zu Folge hat!

b) Die *indirekte* Wirkung des gleichen vegetativen Reizes geht über das *Knochenmark*; er wird hier — wenn er stark genug ist — eine Ankurbelung der Erythropoese bewirken, wodurch *junge* Erythrocyten mit physiologischerweise *erhöhter* Resistenz ins Blut ausgeschüttet werden!

In diese theoretischen Vorstellungen lassen sich zwanglos sowohl die eigenen Untersuchungsergebnisse als auch die Hauptmenge der fremden Befunde einordnen, wobei sich die anfänglichen Schwierigkeiten zum großen Teil lösen.

9. Die hier gewonnenen Erkenntnisse über die vegetative Resistenzregulation fügen sich ein in den größeren Rahmen des Begriffs der „Vegetativen Blutregulation im weiteren Sinne“. Sie ergänzen ihn für das *rote* Blutsystem nach der funktionellen Seite hin.

10. Außer dem Vegetativen System gibt es noch eine ganze Anzahl sonstiger endogener und exogener Faktoren, welche die osmotische Resistenz zu beeinflussen vermögen. Erst das *Wechselwirken* aller dieser Kräfte prägt das endgültige Resistenzbild! Die osmotische Erythrocytenresistenz erscheint demnach — in gleicher Weise wie das morphologische Blutbild — als „*Funktion mehrerer Variabler*.“

*

11. Abschließend wird ein *Ausblick auf weitere Probleme der Resistenzforschung* versucht, welche sich von dem hier erreichten Standpunkt aus ergeben. Es wird die Notwendigkeit betont, die alten Versuchsreihen erweitert fortzuführen. Außerdem werden Hinweise für spätere Ergänzungen durch neue Versuche gegeben, von denen einige als Beispiele genannt werden. Einige weitere Probleme, welche mit dem Ausgangsthema in lockererem Zusammenhang stehen, werden angedeutet.

12. Schließlich wird die Frage nach dem *Sinn und Zweck der vegetativen Resistenzregulation* aufgeworfen, wobei dieselbe in Verbindung mit den *Abwehrvorgängen* des Organismus, als welche man die meisten der anderen großen vegetativen Regulationsmechanismen erkannt hat, gebracht wird.

LITERATURVERZEICHNIS

Die in der Arbeit zitierten Autoren, welche in dem folgenden alphabetischen Verzeichnis nicht gesondert namentlich aufgeführt sind, wurden nach folgenden größeren Arbeiten bzw. Übersichtsreferaten zitiert:

- HAMBURGER, H. J.: Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Bd. I u. II. Verl. J. F. Bergmann, Wiesbaden (1902). S. 363 f.
- HAMBURGER, H. J.: Bestimmung der Resistenz der roten Blutkörperchen. Handb. d. biol. Arbeitsmeth. (Abderhald.) IV, 3, II. S. 263 ff.
- KUENSTLER, W. E.: Über die Verwendungsfähigkeit der osmotischen Resistenzbestimmung von Erythrocyten bei der Diagnose bösartiger Geschwülste. Fol. haemat. 49, 21.
- SIMMEL, HANS: Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz. Erg. inn. Med. 27, 507 (1925).
- SIMMEL, HANS: Resistenzbestimmung der Erythrocyten. (In: Handbuch d. allg. Hämatol. II, 1, S. 496 ff.) Verl. Urban u. Schwarzenberg (1934).
1. ACÉL, D.: Über Resistenz der roten Blutkörperchen bei Stickstoffdefizit und bei Inanition. Biochem. Zschr. 95, 210 (1919).
 2. ACÉL, D. u. GAL, E.: Einfluß der Magenverdauung auf die Resistenz der roten Blutkörperchen. Dtsch. med. Wschr. 1925: S. 1990.
 3. ADAM, C. (Herausg.): Normale und krankhafte Steuerung im menschlichen Organismus. 25 Vorträge. Berliner Akademie f. ärztl. Fortbildg. Verl. G. Fischer, Jena (1937).
 4. AMANTEA, FAUSTO: Estratti splenici e resistenza globulare. (Milz-extrakte und Blutkörperchenresistenz.) Fišiol. e. Med. 2, 503 (1931). Ref.: Kongr. Z. bl. inn. Med. 65, 323 (1932).
 5. ANDRESEN, JOH.: Akromegalie und Blutbild. Inaug. Diss. Hamburg 1941 (Med. Klinik).
 6. BAUER, JUL. u. ASCHNER, BERTHA: Studien über die Resistenzbreite der Erythrocyten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 130, 172 (1919).
 7. BECHER-BOHNEKAMP u. a.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Verl. G. Fischer, Jena. 3. Aufl. 1940.
 8. BEDACHT, G.: Nebenniere und Blutregulation. Inaug. Diss. Würzburg 1941 (Med. Poliklinik).
 9. BEER, A. G.: Untersuchungen über vegetative Regulation an Para-biosetieren mit besonderer Berücksichtigung der humoral-nervösen Steuerung des weißen Blutbildes. Zschr. f. d. ges. exper. Med. 105, 53 (1939).
 10. BEER, A. G.: Über die nervös-humorale Regulation des Blutes. Fol. haematol. 66, 222 (1942).
 11. v. BERGMANN, G.: Funktionelle Pathologie des vegetativen Nervensystems. (In: Handb. d. Inn. Med. MOHR-STAEHELIN. S. 1599 ff.) Verl. Jul. Springer, Berlin (1926).
 12. v. BERGMANN, G.: Funktionelle Pathologie. Verl. Jul. Springer, Berlin. 2. Aufl. 1936.
 13. v. BERGMANN, G.: Das Weltbild des Arztes und die moderne Physik. Verl. J. Springer, Berlin (1943).

14. v. BERGMANN, G.: Die psychogene Magersucht. *Med. Zschr.* 1944, S. 44.
15. BEZANCON, F., ANDRE-JAQUELIN et A. CAYLA: Contribution à l'étude physio-pathologique des états d'hyperhémolyse. Rôle du froid et de l'insuffisance thyroïdienne dans ces états. *Ann. Med.* 27, 113 (1930). Ref.: *Kongr. Z. bl. inn. Med.* 57, 594 (1930).
16. BÖHM, KURT: Experimentelle Untersuchungen über die Erythrocytenregulation. Inaug. Diss. Würzburg 1939 (*Med. Poliklinik*).
17. BRIEGER, ERNST: Zur Methodik der Resistenzprüfung der Erythrocyten gegen hypotonische Kochsalzlösung. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 133, 397 (1920).
18. BRINKMAN, R.: Einige Bemerkungen über die Bedeutung des Blutkalks. *Biochem. Zschr.* 95, 101 (1919).
19. BRINKMAN, R. u. Frl. van DAM, E.: Studien zur Biochemie der Phosphatide u. Sterine. I. Die Bedeutung des Lecithins für die normale Resistenz der Blutkörperchen u. für die normale und pathologische Hämolyse. — III. Über die Bedeutung des funktionellen Antagonismus von Phosphatiden u. Cholesterin. *Biochem. Zschr.* 108, S. 35 u. 61 (1920).
20. CALABRO, QUINTO: Influenza di alcuni gas attivi et inerti sulla resistenza massima et minima dei globuli rossi (Über den Einfluß einiger differenter u. indifferenter Gase auf d. max. u. min. Resistenz der roten Blutkörperchen). *Arch. internat. Pharmako-dynamie* 40, 236 (1931). Ref.: *Kongr. Z. bl. inn. Med.* 65, 322 (1932).
21. CAPIAU, ALBERT: De la participation des hematies au choc anaphylactique (Über die Beteiligung der Blutkörperchen am anaphylaktischen Schock). *Arch. internat. de physiol.* 25, 167 (1925). Ref.: *Kongr. Z. bl. inn. Med.* 43, 334 (1926).
22. CHIATELLO, A.: Variazioni della resistenza globulare per effetto del clima di alta montagna (Verschiedenheiten der osmotischen Resistenz der Erythrocyten infolge Einwirkung des Hochgebirgsklimas). *Arch. di fisiol.* 25, 310 (1927). Ref.: *Kongr. Zbl. inn. Med.* 48, 654 (1928).
23. CLARA, MAX: Das Nervensystem des Menschen. Verl. J. A. Barth, Leipz. 1942.
24. COHNREICH, E.: Die Schriftprobenmethode. Eine Probe zur raschen Bestimmung der osmotischen Erythrocytenresistenz. *Zschr. f. klin. Med.* 104, 234 (1926).
25. de CRINIS, MAX: Das vegetative System in seinen Beziehungen zu den klinischen Krankheitserscheinungen. Verl. G. Thieme, Leipzig (1944).
26. de CRINIS, MAX: Das vegetative Nervensystem als Grundlage der Lebensvorgänge. *Dtsch. med. Wschr.* 1944, S. 90.
27. CSEPAI, CARL: Sympathicotonie und Vagotonie. *Zschr. f. d. ges. exper. Med.* 56, 206 (1927).
28. CURSCHMANN, H.: Zur Symptomatologie des hämolytischen Ikterus (Familar-spast. Spinalparalyse; endocrine Symptome). *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 142, 79 (1923).
29. DANIELOPOLU, D.: Synergische und antagonistische Wirkung des Adrenalins (Sympathins) und des Acetylcholins. *Dtsch. med. Wschr.* 1944, S. 214.
30. DEGWITZ, RUDOLF: Lipaide und Ionen (Wissensch. Forschungsber. Naturwiss. Reihe, Bd. 31). Verl. Th. Steinkopf, Dresden u. Leipzig (1933).

31. DENEKE: Gibt es ein hämopoetisches Zentrum im Gehirn? Münch. med. Wschr. 1936, S. 636.
32. DETRE, LADISLAUS: Über die erythropoetische Wirkung der Acidose. Zschr. f. d. ges. exper. Med. 56, 76 (1927).
33. DETRE, LADISLAUS: Über die menstruellen Veränderungen der roten Blutkörperchen. Zschr. f. d. ges. exper. Med. 59, 240 (1928).
34. DETRE, L. u. IMRE ZARDAY: Über die Pathogenese der Arbeitserythrocytose. Zschr. f. klin. Med. 114, 379 (1930).
35. DIETRICH, ALBERT: Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie. Verl. S. Hirzel, Leipzig. 6. Aufl. 1941.
36. DÖRLE, M. u. SPERLING, R.: Über den Einfluß von Cholesterin auf Blut u. Körpergewicht. Klin. Wschr. 1924, S. 1530.
37. DRESEL, KURT: Erkrankungen des vegetativen Nervensystems (In: KRAUS-BRUGSCH: Spez. Pathologie u. Therapie innerer Krkh.). Verl. Urban-Schwarzenberg, Berlin—Wien. 1924. Bd. X, 3. S. 1—182.
38. DRESEL, K. u. STERNHEIMER, R.: Die Rolle der Lipoide im vegetativen System. Klin. Wschr. 1925, S. 816.
39. FIESCHI, A.: Ricerche sulla resistenza globulare e sulla reazione all'adrenalina (Untersuchungen über die Erythrocytenresistenz und die Adrenalinreaktion). Minerva Medica, 49, 914 (1929). Ref.: Fol. haematol. 42, 427 (1930).
40. FLICK, K. u. TRAUM, E.: Über den Einfluß operativer Eingriffe am vegetativen Nervensystem und an der Milzarterie auf die Blutkörperchen. Dtsch. Zschr. Chir. 213, 1 (1928).
41. FOIS, B.: Influenza della glandiolo a secrezione interna sulla resistenza globulare (Einfluß der Drüsen mit innerer Sekretion auf die Resistenz der roten Blutkörperchen). La clinica ped. 9, 529 (1925). Ref. Mschr. f. Kdhkd. 33, 273 (1926).
42. FRANKE, MARYAN: Untersuchungen über das Verhalten des vegetativen Nervensystems während der Menstruation, nebst Bemerkungen über den Zusammenhang zwischen der „inneren Sekretion“ und der Menstruation. Zschr. f. klin. Med. 84, 120 (1917).
43. FRENCKELL, GEORG: Über den Einfluß der Milz u. der Leber auf die Resistenz der Erythrocyten. Zschr. exper. Med. 54, 631 (1927).
44. FREY, EUGEN: Über die Blutkörperchen zerstörende Tätigkeit der Milz. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 133, 223 (1920).
45. GÄNSSLEN, M.: Konstitutionelle hämolytische Anämien. Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 52, 238 (1940).
46. GINZBERG, R. u. HEILMEYER, L.: Reticulocyten und die zentralnervöse Regulation des Blutes. Klin. Wschr. 1932, S. 1991.
47. GOSSE, WERNER: Untersuchungen über quantitative und qualitative Thrombocytenblutbilder bei Pyrikerkuren und Überwärmungsbädern und deren Beziehungen zu den immunbiologischen Reaktionen des Organismus. Inaug. Diss. Danzig, 1944 (Med. Klinik).
48. GREVING, R.: Allgemeine Physiologie des vegetativen Nervensystems (In: L. R. MÜLLER: Lebensnerven und Lebenstriebe). Verl. Jul. Springer, Berlin. 3. Aufl. 1931, S. 234 ff.
49. GÜNTHER, H.: Über „zerebrale“ Polyglobulie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 165, 41 (1929).
50. GUILLAIN, G., LECHELLE, P. u. GARCIN, R.: La polyglobulie de certains syndromes hypophysaires et hypophyso-tuberiennnes. Compt. rend. Soc. de biol. 106, 515. Ref.: Kongr. Zbl. inn. Med. 65, 693 (1932).

51. HAMBURGER, H. J.: Osmotischer Druck und Ionenlehre in den medizinischen Wissenschaften. Bd. I u. II. Verl. J. F. Bergmann, Wiesbaden (1902).
52. HAMBURGER, H. J.: Bestimmung der relativen Anzahl roter Blutkörperchen verschiedener Resistenz (osmotische Resistenzkurve) mittels Na_2SO_4 . Biochem. Zschr. 129, 163 (1922).
53. HAMBURGER, H. J.: Bestimmung der Resistenz der roten Blutkörperchen. Handb. d. biol. Arbeitsmeth. (Abderhald.) IV, 3, II. S. 263.
54. HANDOWSKY, H.: Untersuchungen über partielle Hämolyse. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 69, 412 (1912).
55. HEILMEYER, L.: Farbmessungen an gefärbten Körperflüssigkeiten mit dem Pulfrich'schen Stufenphotometer. Handb. d. biol. Arbeitsmeth. (Abderh.) II, 2, II. S. 2337 (1931).
56. HEILMEYER, L.: Medizinische Spektrophotometrie. Verl. G. Fischer, Jena (1933).
57. HEILMEYER, L.: Zur Physiologie und Pathologie der Erythrocytenregulation. Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 45, 113 (1933).
58. HEILMEYER, L.: „Blutkrankheiten“. Bd. II des Handb. d. Inn. Med. (MOHR-STAEHELIN). Verl. Springer, Berlin. 3. Aufl. 1942.
59. HENATSCH, EVA-MARIA: Die quantitative Resistenzbestimmung der Erythrocyten mit dem ZEISS-PULFRICH'schen Stufenphotometer. Inaug.-Diss. Marburg (in Vorbereitung).
60. HILDEBRANDT, F.: Die Gehirndurchblutung im Elektroschock. Klin. Wschr. 1942, S. 817.
61. HOFF, FERDINAND: Blut und vegetative Regulation. Erg. inn. Med. 33, 195 (1928).
62. HOFF, FERD.: Beziehungen zwischen Blutbild. Säurebasenhaushalt u. K-Ca-Haushalt. Beitrag zur Frage der vegetativen Regulation des Blutes. Fol. haematol. (Lpzg.) 42, 281 (1930), H. 3-4.
63. HOFF, FERD.: Unspezifische Therapie und natürliche Abwehrvorgänge. Verl. J. Springer, Berlin. 1930.
64. HOFF, FERD.: Vegetatives Nervensystem und Blut. (In: L. R. MÜLLER: Lebensnerven und Lebenstrieb). Verl. J. Springer, Berlin. 1931. 3. Aufl., S. 345.
65. HOFF, FERD.: Beiträge zur Frage der zentralnervösen Regulation des Blutes. Klin. Wschr. 1932, S. 1751.
66. HOFF, FERD.: Beiträge zur Frage der Blutregulation. Verh. dtsch. Ges. f. inn. Med. 45, 124 (1933).
67. HOFF, FERD.: Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes. Erg. inn. Med. 46, 1 (1934).
68. HOFF, FERD.: Die zentralnervöse Blutregulation. Fortschr. Neurol. 8 (1936).
69. HOFF, FERD.: Japanische Beiträge zum Problem der zentralnervösen Blutregulation. Klin. Wschr. 1938, S. 638.
70. HOFF, FERD.: Infektionsabwehr und vegetatives Nervensystem. Dtsch. med. Wschr. 1941, S. 417.
71. HOFF, FERD.: Vegetatives Nervensystem und innere Sekretion. (In: BECHER-BOHNEKAMP: Lehrbuch der spez. pathol. Physiologie). Verl. G. Fischer, Jena. 4. Aufl. 1942, S. 420 ff.
72. HOFF, FERD.: Steuerungseinrichtungen des Organismus in Gesundheit und Krankheit. Verl. G. Thieme, Leipzig (1943).
73. HOFF, FERD.: Das vegetative Nervensystem im Rahmen der gesamten vegetativen Steuerung. Dtsch. med. Wschr. 1944, S. 87.

74. HOFF, F. u. St. Ritter v. LINHARDT: Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. Zschr. exper. Med. 63, H. 3/4 (1928).
75. HOLLER, GOTTFRIED: Einige Versuchsergebnisse zum Verständnis physikalisch-chemischer Vorgänge im Blute unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihr diagnostischer Wert. Zschr. f. klin. Med. 81, 129 (1915).
76. HOLLER, GOTTFRIED: Zur Klinik der Beeinflussung der Hämatopoese durch die Schilddrüse. Das Verhalten des erythropoetischen Systems bei Hyperthyreosen. Wien. klin. Wschr. 1923, S. 23.
77. HOLLER, G., MELICHER, H. u. REITER, N.: Menstruation und peripheres Blutbild. Zschr. f. klin. Med. 100, 564 (1924).
78. HOLZER, WOLFG.: Physikalische Medizin in Diagnostik und Therapie. Verl. Wilh. Maudrich, Wien. 3. u. 4. Aufl. 1944.
79. HORNUNG, R.: Die osmotische Resistenz der Erythrocyten und der Lipidgehalt des Blutserums bei Mutter und Kind. Dtsch. med. Wschr. 1926, S. 1849.
80. HORWITZ, S.: Acidose und Mikrocytose. Zschr. f. klin. Med. 113, 395 (1930).
81. HUECK, WERNER: Morphologische Pathologie. Verl. G. Thieme. Leipz. 1937.
82. ICKERT, FRANZ: Vegetatives System und Umwelt. Med. Welt 1944, S. 340.
83. ICKERT u. KUETER: Der Blutzucker bei Abkühlung und Erwärmung. Dtsch. med. Wschr. 1944, S. 365.
84. ISTAMONOWA, T. u. stud. CHUDOROSCHEWA: Über die Wirkung des Adrenalins auf das rote Blutbild. Zschr. exper. Med. 71, 212 (1930).
85. JAKUSCHEWSKY, J. S.: Zur Frage über die klinische Bedeutung der Beständigkeit der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Krankheiten. Russ. med. Rundschau 1904, 6. (Ref.: Zbl. inn. Med. 1905, 31, 771.)
86. JUNG, F.: Zur Pathologie der roten Blutkörperchen. I. Veränderungen durch einfache physikalische Einwirkungen. Klin. Wschr. 1942, S. 917.
87. JUNG, FRITZ u. ASEN, HANS: Über Reticulocyten. Klin. Wschr. 1944, S. 115.
88. KASANSKY, W.: Osmotische Resistenz der Erythrocyten nach der Milzentfernung. Wien. klin. Wschr. 1930, S. 206. Ref.: Kongr. Z. bl. inn. Med. 57, 166 (1930).
89. KEESER, E.: Über die therapeutische Wirksamkeit der Radium-Emanation. Med. Welt 1943, Nr. 48/49. Ref.: Münch. med. Wschr. 1944, S. 480.
90. KOWARSCHIK, J.: Kurzwellentherapie. Verlag Springer, Wien. 4. Aufl. (1944).
91. KRAUS, FR.: Vegetatives System und Individualität. Med. Klin. 1922, S. 1515.
92. KRAUS, FR.: Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. (Klinische Syzygiologie.) Spezieller Teil. Verl. G. Thieme, Leipzig (1926).
93. KRAUS, F. u. ZONDEK, S. G.: Die Stellung der Elektrolyte im Organismus. Allg. Teil. Klin. Wschr. 1924, S. 707.
94. KUENSTLER, W. E.: Über die Verwendungsfähigkeit der osmotischen Resistenzbestimmung von Erythrocyten bei der Diagnose bösartiger Geschwülste. Fol. haemat. 49, 21 (1923).
95. KUENSTLER, W. E.: Beitrag zur Methodik der osmotischen Resistenzbestimmung der Erythrocyten (das Resistometer-Verfahren). Zschr. exper. Med. 93, 706 (1934).

96. LANG, G.: Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegen hypotonische NaCl-Lösungen bei Magenkrebs. Zschr. f. klin. Med. 47, 153 (1902).
97. LEHNARTZ, EMIL: Einführung in die chemische Physiologie. Verl. J. Springer, Berlin. 3. Aufl. 1939.
98. LICHTWITZ, L.: Hypophysäre Symptome und Hypophysenkrankheiten. Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 42, 35 (1930).
99. LICHTWITZ, L.: Klinische Chemie.
100. LICHTWITZ, L.: Pathologie der Funktionen und Regulationen. Verl. A. W. Sijthoff's Nitgeversmaatschappij N. V. Leiden 1936.
101. LIECHTI, A. u. WILBRANDT, W.: Untersuchungen über die Strahlenhämolyse. 1. Mittlg.: Hämolyse durch Röntgenstrahlen. Strahlenther. 70, 541 (1941).
102. MESIRKA, GIUSEPPE: Resistenz, Durchmesser und Einteilung der Erythrocyten. Fol. haematol. 66, 101 (1942).
103. MEYER, H. E.: Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Zentralnervensystem. Zbl. f. inn. Med. 58, 209 (1937).
104. MOEHLING, R. u. BATES, G. S.: Influence of the Pituitary Gland on Erythrocyte Formation. Archiv of Int. Med. 51, 207 (1933).
105. MOELLER: Die osmotische Resistenz der Erythrocyten bei Anämie. Klin. Wschr. 1925, S. 2516.
106. MOELLER: Untersuchungen über die Resistenz der roten Blutkörperchen bei Normalen und Blutkranken. Ref.: Z. bl. inn. Med. 1926, S. 618.
107. MOLDAWSKY, J. W.: Über die Regulierung der Konstanz des roten Blutes. Zschr. f. klin. Med. 144, 346 (1930).
108. MUELLER, L. R.: Lebensnerven und Lebenstrieb. Verl. J. Springer, Berlin. 3. Aufl. 1931.
109. OEHME, CURT: Lokalisationsprinzip und Funktionsanalyse im vegetativen Bezirk. Dtsch. med. Wschr. 1944, S. 263.
110. PAPILIAN, VICTOR u. FLORICA ANTONESCU-MAZILU: Die antihämolytische Wirkung des Adrenalin. Fol. haematol. 64, 204 (1940).
111. PEL, L.: Über familiären hämolytischen Ikterus nebst einigen Bemerkungen über das Vorkommen von Gallenfarbstoffen im Blut und im Harn. Dtsch. Arch. klin. Med. 106, 239 (1912).
112. PEL, L.: Über die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen bei entmilzten Hunden. Dtsch. Arch. klin. Med. 106, 592 (1912).
113. PESERICO, E.: Prova dell'adrenalina e resistenza globulare negli individui normali e negli splenomegalici (Adrenalinprobe und osmotische Resistenz bei Gesunden und bei Kranken mit Milzvergrößerung). Minerva Med. (Torino) 1930 II: 189. Ref. Kongr. Z. bl. inn. Med. 60, 687 (1931).
114. PONA, GASPARE: Die physikalischen Eigenschaften der roten Blutkörperchen im intravenösen Adrenalinversuch. Fol. haematol. 66 (1942).
115. PONDER, E.: Kinetics of Simple Haemolysis. Proc. Royal Soc. London. 110, 1 (1932).
116. PORT, F.: Die Resistenz der Erythrocyten. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 69, 307 (1912).
117. RIBIERRE: La résistance globulaire (Referat). Fol. haematol. 2, 153 (1905).
118. ROSENBLUM, D.: Veränderungen der osmotischen Resistenz roter Blutkörperchen bei physischer Arbeit (russ.). Ref.: Kongr. Z. bl. inn. Med. 48, 293 (1928).

119. ROSENOW, G.: Hirnstichleucocytose. Untersuchungen über die zentral-vegetative Blutregulation. Z. exper. Med. 64, 452 (1929).
120. ROTH, OTTO: Über die hämolytische Anämie. Dtsch. Arch. klin. Med. 106, 137 (1912).
121. SAKURAI, KOREKAZU: Zentralnervöse Regulation des Blutes (Jap.). Ref.: Kongr. Z. bl. inn. Med. 75, 339.
122. SANCHIRICO, FRANCESCO: Resistenza osmotica, fatica e splenectomia (Osmotische Resistenz, Ermüdung und Splenektomie). Fol. Med. (Napoli) 18, 143 (1932). Ref.: Kongr. Z. bl. inn. Med. 66, 326 (1932).
123. SCHLIEPHAKE, ERWIN: Die Milz als hormonales Organ. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 172, 523 (1932).
124. SCHNEIDER, CARL: Beiträge zur Frage des vegetativen Systems und Stammhirns. Dtsch. med. Wschr. 1944, S. 551.
125. SCHUEPBACH, ALBERT: Über den chronischen hereditären hämolytischen Iktus. Erg. inn. Med. 25, 821 (1924).
126. SCHULHOF u. MATTHIES: Polyglobulie infolge zerebraler Läsionen. Journ. Americ. med. assoc. 89, 2093 (1927).
127. SCHUSTROFF, N. M.: Über die die Erythrocytenresistenz erhöhenden und herabsetzenden Gifte. Fol. haemat. 28, 281 (1923).
128. SCHUSTROFF, N.: Neue Ergebnisse über hämolytische Anämien und den Mechanismus der Resistenzschwankungen der Erythrocyten. Fol. haematol. 29, 251 (1923).
129. SCOTTI, DOUGLAS: La studio della resistenza osmotica dei globuli rossi con il metodo dell'emolisi frazionata (Untersuchungen der osmotischen Erythrocytenresistenz mit der Methode der fraktionierten Hämolysen). Arch. Pat. e Clin. Med. 10, 671 (1931). Ref. Kongr. Z. bl. inn. Med. 65, 826 (1932).
130. SELMANN, J.: Kritische Bewertung der klinischen Methoden zur Bestimmung der Vago- und Sympathicotonie. Zschr. f. klin. Med. 102, 768 (1926).
131. SEYDERHELM, RICH.: Funktionelle Pathologie der Erythrocyten. Verh. dtsh. Ges. f. inn. Med. 45, 61 (1933).
132. SHINDO, NASAKU: Studien über die Pankreasfunktion. III. Mittlg.: Pankreas und osmotische Erythrocytenresistenz. Okayama-Igakkai-Zasshi 42, 2756. Ref.: Kongr. Z. bl. inn. Med. 59, 800 (1931).
133. SIEBECK, R.: Das Nervensystem und die vegetativen Funktionen. (In: MOHR-STAEHELIN, Handb. d. Inn. Med. 3. Aufl.) Verl. J. Springer, Berlin. 1939. S. 19 ff.
134. SIEBECK, R.: Vegetatives System und Stammhirn. Dtsch. med. Wschr. 1944, S. 543.
135. SIMMEL, HANS: Die osmotische Resistenz der Erythrocyten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 142, 252 (1923).
136. SIMMEL, HANS: Die Prüfung der osmotischen Erythrocytenresistenz. Erg. inn. Med. 27, 507 (1925).
137. SIMMEL, HANS: Resistenzbestimmung der Erythrocyten. (In: Handbuch d. allg. Hämatologie: II, 1. S. 496.) Verl. Urban u. Schwarzenberg (1934).
138. SIMON, A.: Über die Wirkung der verschieden konzentrierten Kationenlösungen auf die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen. Biochem. Zschr. 170, 244 (1926).
139. SNAPPER, J.: Vergleichende Untersuchungen über junge und alte rote Blutkörperchen. Resistenz und Regeneration. Biochem. Zschr. 43, 256 (1912).
140. SNAPPER, J.: Einfluß des Auswaschens auf die Resistenz der roten Blutkörperchen. Biochem. Zschr. 43, 266 (1912).

141. SPADOLINI, IGINO: Modifikazioni della resistenza globulare in rapporto alle alterazioni dell'apparecchio digerente nell'insufficienza paratiroidea sperimentale (Veränderungen der Erythrocyten-Resistenz durch Störungen des Verdauungsapparates nach Exstirpation der Epithelkörperchen). Arch. Farmakol. sper. 48, 477 (1930). Ref.: Kongr. Z. bl. inn. Med. 60, 539 (1930).
142. SPECHT, G.: Vegetatives Nervensystem und Psychopathologie. (In: Lebensnerven und Lebenstrieb.) Verl. Springer, Berlin. 3. Aufl. 1931. S. 839 ff.
143. STURM, A.: Einfluß der Strahlenenergie auf Hirnstammgebiete. (Starkstrom-, Hitze-, Sonnenlicht- u. Röntgenstrahlenwirkung.) Strahlenther. 70, 568 (1941).
144. STURM, A.: Diencephalose und Diencephale Reaktion. Klin. Wschr. 1944, S. 114.
145. SWJATSKAJA, A.: Experimentelle Untersuchungen über Erythropoese. II. Mittlg.: Über den Zusammenhang zwischen dem Alter der Erythrocyten und ihrer osmotischen Resistenz und über die Verwendbarkeit der letzteren zur Beurteilung der Erythropoese. Z. exper. Med. 52, 150 (1926).
146. TESCHENDORF, WERNER: Beiträge zur Kenntnis der osmotischen Erythrocytenresistenz. Fol. haematol. 28, 87 (1923).
147. THADDEA, SIGISM.: Über den Einfluß des Schilddrüseninkrets auf die Blutbildung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 166, 276.
148. THAUER, R.: Die Anpassungsfähigkeit (Plastizität) des Zentralnervensystems, dargestellt am Beispiel der zentralnervösen Regulation der Körpertemperatur. Vortrag ärztl. Verein Danzig. 8. 6. 1944. Ref.: Münch. med. Wschr. 1944, S. 480.
149. TOYODA, TARO: Zellstudien bei angeborenem hämolytischem Ikterus. Fol. haematol. 29, 65 (1923).
150. VEIL, WOLFG. H.: Zur Pathologie des Stammhirns. Dtsch. med. Wschr. 1944, S. 83.
151. VEIL, W. H. u. STURM, A.: Die Pathologie des Stammhirns und ihre vegetativen klinischen Bilder. Verl. G. Fischer, Jena 1942.
152. VOGEL, P.: Beiträge zur Frage des vegetativen Systems und Stammhirns. Dtsch. med. Wschr. 1944, S. 548.
153. WEICHARDT, WOLFG.: Über sterile, haltbare isotonische Lösungen. Dtsch. med. Wschr. 1926, S. 1858.
154. v. WEIZSAECKER, VIKTOR: Die Neuroregulation. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1931.
155. v. WEIZSAECKER, VIKTOR: Der Gestaltkreis. Verl. G. Thieme, Lpz. 1940.
156. WILBRANDT, W.: Osmotische Natur sogenannter nichtosmotischer Hämolysen, Pflügers Arch. 245, 22 (1941).
157. WOLPERS, C.: Zur Feinstruktur der Erythrocytenmembran. Naturwiss. 1941, S. 420.
158. WOLPERS, C. u. ZWICKAU, K.: Zur Frage der Erythrocytenmembran. Fol. haematol. 66, 211 (1942).
159. ZONDEK, H.: Probleme der inneren Sekretion. Dtsch. med. Wschr. 1924, S. 364.
160. ZONDEK, H. u. KOEHLER, G.: Blutbild und innere Sekretion. Klin. Wschr. 1926, S. 876.
161. ZONDEK, S. G.: Die Identität von Nerv-, Ionen- und Giftwirkung. Klin. Wschr. 1925, S. 809.

Lebenslauf

Am 5. Juni 1920 wurde ich — Johannes-Dietrich Henatsch — als ältester Sohn des damaligen Oberspielleiters Alwin Henatsch und seiner Ehefrau Margarete H., geb. Stechern, in Frankfurt a. d. Oder geboren. Nach der in frühester Jugend erfolgten Übersiedelung nach Niederschlesien besuchte ich dort zunächst die kath. Volksschule in Primkenau, Krs. Sprottau, später die Städt. Oberrealschule in Glogau (a. d. Oder). Durch Versetzung meiner als Lehrerin tätigen Mutter kam ich 1933 an die Städt. Schlageter-Oberrealschule — bzw. Oberschule — in Hindenburg O/S, wo ich Ostern 1938 mein Abitur „mit Auszeichnung“ bestand. Nach anschließendem RAD.- und Wehrdienst begann ich im Januar 1940 im Rahmen einer Schülerkomp. der Luftw. mein Medizinstudium an der Universität Breslau. Das Physikum legte ich 1941 in Breslau mit „sehr gut“ ab. Mit zweimaliger, je halbjähriger Unterbrechung durch aktiven Truppen- bzw. Frontdienst absolvierte ich mein Studium von 10 Semestern an der Universität Breslau, der Medizinischen Akademie Danzig und zuletzt — nach dem durch die Kriegsergebnisse notwendig gewordenen Weggang von Danzig — an der Universität Göttingen. Ich beendete mein Studium als Angehöriger der Marine, zu der ich im Herbst 1944 übernommen worden war. Mein im April 1945 in Göttingen begonnenes Staatsexamen mußte bei Annäherung der Alliierten leider abgebrochen werden, und ich erhielt eine unbenotete ärztliche Bestallung. Während der Kriegsgefangenschaft in Holstein war ich als Stationsarzt in einem ehemaligen Marinelazarett tätig, dem ich bis zu seiner Auflösung angehörte. Nach meiner Entlassung aus der Wehrmacht habe ich, nach vorübergehender außermedizinischer Tätigkeit, an der Universität Marburg (Lahn) eine Wiederholung bzw. Weiterführung des damals unverschuldet abgebrochenen Staatsexamens durchgeführt, um meine Notapprobation in eine vollgültige Approbation umzuwandeln.

Seit November 1945 bin ich verheiratet mit der Ärztin Evamaria H., geb. von Eichstedt. Im September 1946 wurde uns ein Sohn geboren.

Gegenwärtig arbeite ich als wissenschaftl. Hilfskraft am Physiologischen Institut der Universität Marburg zum Zwecke der weiteren wissenschaftlichen Fachausbildung.

*

Meine wichtigsten akademischen Lehrer waren bisher folgende:
Prof. BLOTEVOGEL, Prof. SCHAEFER, Prof. GOETSCH, Prof. HUECKEL, Prof. MEYER, Prof. SCHRIEVER, Prof. SCHMITZ, Prof. DUERCKEN, Prof. STAEMMLER, Prof. EICHLER, Prof. GUTZEIT, Prof. SCHULTZ-
RHONHOFF, Prof. K. H. BAUER, Prof. BLUMENBERG, Prof. BOHN, Prof. KLOSE, Prof. GRANZOW, Prof. H. SCHMIDT, Prof. O. SCHMIDT, Prof. NAST, Prof. MEYER, Prof. RAUH, Prof. BUETTNER, Prof. KOLL, Prof. TEERBRUEGGEN, Prof. WATERMANN, Doz. Dr. H. E. MEYER, Doz. Dr. WERNER, Prof. DITTLER.

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF. 94304